



HAL
open science

Les omégas 3 et 6 : action sur l'organisme et le cerveau

Lidia Tchakirian

► **To cite this version:**

Lidia Tchakirian. Les omégas 3 et 6 : action sur l'organisme et le cerveau. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01960388

HAL Id: dumas-01960388

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01960388>

Submitted on 19 Dec 2018

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 DECEMBRE 2018

PAR

Madame Lidia TCHAKIRIAN

Né(e) le 27 OCTOBRE 1991 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

« LES OMÉGAS 3 ET 6 : ACTION SUR L'ORGANISME ET LE CERVEAU »

JURY :

Président : Professeur Nathalie BARDIN

Membres : Docteur Claire CERINI
Docteur Thierry DESRUELLES

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Au Professeur Nathalie Bardin,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse et de me permettre de finaliser ces longues et inoubliables études.

Au Docteur Claire Cérini,

Je vous remercie d'avoir dirigé ma thèse, de votre disponibilité et votre implication durant ces derniers mois, de vos relectures, de vos corrections et de vos précieux conseils. Je n'aurais pas réussi sans vous.

Au Docteur Thierry Desruelles,

Je vous remercie d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années, de m'avoir appris le métier de pharmacien et de m'avoir donné de précieux conseils.

A mon mari,

Merci d'avoir été à mes côtés durant ces longues et dures années, d'avoir cru en moi, de m'avoir redonné confiance en moi et de ta patience, je n'aurais pas réussi sans toi. Nous avons réussi ensemble et aujourd'hui est le début d'une nouvelle vie. Je t'aime.

A ma famille et belle famille,

A mon père, un ange parti beaucoup trop tôt. Aujourd'hui je réalise ton rêve et j'en suis tellement fière. J'aurais tellement aimé que tu sois présent à mes côtés aujourd'hui mais la vie en a décidé autrement, tu nous manques tant mais je sais qu'aujourd'hui tu es fier de moi. Je t'aime mon ange.

A ma mère, merci d'avoir cru en moi, d'avoir été à mes côtés et de m'avoir soutenu durant toutes ces années, merci d'être fière de moi. Je te remercie pour ton amour inconditionnel et ta patience. Je t'aime.

A mon frère et sa merveilleuse famille, à ma sœur et mon beau-frère, je vous remercie d'avoir cru en moi et d'avoir été à mes côtés, je vous aime.

A mes beaux-parents et mon beau-frère, je vous remercie de votre soutien et de votre patience.

A ma grand-mère, un ange parti trop tôt, je te remercie d'avoir toujours cru en nous, tes petits-enfants. J'en suis sûre tu es fière de moi aujourd'hui. Je t'aime mon ange.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, je vous remercie d'avoir été à mes côtés et d'avoir cru en mes capacités.

A toute l'équipe de la Pharmacie Desruelles,

Je vous remercie de m'avoir appris le métier de pharmacien, d'avoir cru en moi, de m'avoir épaulé durant toutes ces années. Je vous remercie aussi pour votre bonne humeur et votre gentillesse, vous êtes désormais des amis.

A ma binôme Morgane,

Je te remercie pour toutes ces années passées ensemble, on a su s'épauler et réussir ensemble, même si cela n'a pas été toujours facile. Tu vas me manquer ma binôme.

A mes amies Sophie et Barbara,

Je vous remercie les filles pour ces années qu'on a passé toutes les 4 avec Morgane, nos délires et nos travaux de groupe, vous allez me manquer les filles.

A tous mes amis,

Je vous remercie d'avoir cru en moi, d'avoir été à mes côtés et de m'avoir soutenu durant ces années.

Enfin, je voudrais remercier tous les professeurs qui ont été à nos côtés durant toutes ces années, je vous remercie pour le savoir que vous nous avez transmis, pour votre patience et votre disponibilité.

Merci à tous d'avoir été à mes côtés et d'avoir cru en moi.

*« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs. »*

Table des matières

TABLE DES FIGURES	15
TABLE DES TABLEAUX	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
I. INTRODUCTION	21
II. PRESENTATION DES OMEGAS 3	24
A. DEFINITION ET METABOLISME	24
B. PROPRIETES SUR L'ORGANISME	26
1. <i>Action anti-inflammatoire</i>	26
2. <i>Action cardiovasculaire</i>	28
a) Action sur la triglycéridémie	28
b) Action sur l'arythmie	29
c) Action sur l'agrégation plaquettaire.....	29
d) Action sur la contractilité	30
e) Étude clinique de Lyon (« Lyon Diet Heart Study »).....	31
f) Le régime méditerranéen.....	35
3. <i>Action antitumorale</i>	39
a) Définition.....	39
b) Mécanisme anti-tumoral.....	40
c) Étude clinique : « Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne diminuent la croissance tumorale mammaire, les métastases multi organes et améliorent la survie. ».....	41
4. <i>Effets sur la grossesse et l'allaitement</i>	50
a) Généralités	50
b) Effet des omégas 3 sur la grossesse	51
i Essai clinique : « Consommation de poisson, acides gras érythrocytaires et naissance prématurée. ».....	51
ii Essai clinique : « Le déséquilibre alimentaire maternel entre les acides gras polyinsaturés oméga-6 et oméga-3 altère le développement du néocortex via les métabolites époxy »	54

iii	Essai clinique : « Association entre la supplémentation en acides gras et le stress prénatal chez les Afro-Américains : un essai contrôlé randomisé. »	64
c)	Effets des omégas 3 sur l'allaitement.....	68
C.	ALIMENTS RICHES EN OMEGAS 3.....	70
1.	<i>Aliments riches en ALA</i>	70
2.	<i>Aliments riches en EPA</i>	71
3.	<i>Aliments riches en DHA</i>	72
III.	PRESENTATION DES OMEGAS 6	73
A.	DEFINITION ET METABOLISME	73
B.	PROPRIETES SUR L'ORGANISME	74
1.	<i>Action pro-inflammatoire</i>	74
a)	Généralités	74
b)	Étude d'une revue scientifique : « Les AGPI alimentaires et l'inflammation : le rôle de la biosynthèse des phospholipides ».....	75
i	AGPI alimentaire et inflammation	76
ii	Biosynthèse de médiateurs lipidiques dépendants de phospholipides	77
iii	Influence des AGPI alimentaires par l'intermédiaire des médiateurs lipidiques 78	
iv	Bilan de la revue.....	78
2.	<i>Action cardiovasculaire</i>	79
a)	Généralités	79
b)	Étude clinique : « Impact des AGPI $\omega 6$ sur les pathologies cardiovasculaires. ».....	79
3.	<i>Action pro-tumorale</i>	82
a)	Comment sont impliqués les $\omega 6$ et les $\omega 3$ dans le cancer ?	82
b)	Étude clinique : « Lipides et cancer du sein : de la prévention au traitement » ...	83
4.	<i>Actions sur la peau</i>	85
a)	Composition de la peau	85
b)	Rôles des AGPI oméga 6 sur la peau	85
i	Composition en lipides de l'épiderme et du derme.....	86
ii	Métabolisme cutané des lipides	87
iii	Carence en AGE au niveau de la peau	89
iv	Distribution cutanée des AGE	90
v	Rôles des $\omega 6$ sur la santé de la peau.....	90

vi	Conclusion	91
5.	<i>Action chez la femme enceinte et allaitante</i>	92
a)	Rôle des omégas 6 chez la femme enceinte : étude clinique réalisée en Corée « Lien entre l'apport maternel en omégas 6 et l'état de santé du nourrisson. ».....	92
b)	Rôle des omégas 6 chez la femme allaitante	94
C.	ALIMENTS RICHES EN OMEGAS 6.....	95
1.	<i>Aliments riches en LA</i>	95
2.	<i>Aliments riches en ARA</i>	96
IV.	ACTIONS CEREBRALES DES OMEGAS 3 ET 6	96
A.	GENERALITES	96
B.	ROLES DES AGPI OMEGA 3	99
1.	<i>Action sur la mémoire</i>	99
2.	<i>Action sur la vision</i>	101
a)	Les omégas 3 dans la prévention de la DMLA.....	102
b)	Les omégas 3 dans la prévention du syndrome des yeux secs	104
c)	Les omégas 3 et les autres pathologies oculaires (glaucome et rétinopathies)...	105
3.	<i>Action sur les troubles de l'humeur et la dépression</i>	106
C.	ROLES DES AGPI OMEGA 6	108
1.	<i>AGPI oméga 6 et céphalée chronique</i>	109
2.	<i>AGPI oméga 6 et dépression</i>	111
a)	Physiopathologie de la dépression	112
b)	Rôles des AGPI dans la dépression.....	113
V.	RATIO OMEGA 6 / OMEGA 3.....	114
A.	ENQUETE INCA : ESTIMATION DES APPORTS EN ACIDES LINOLEIQUE ET ALPHA-LINOLÉNIQUE DANS LA POPULATION FRANÇAISE.	115
1.	<i>Méthodologie</i>	115
2.	<i>Résultats</i>	116
B.	ÉTUDE SU.VI.MAX : ESTIMATION DES APPORTS EN LA ET ALA DANS LA POPULATION FRANÇAISE.	117
1.	<i>Méthodologie</i>	117
2.	<i>Résultats</i>	117
C.	COMMENT DIMINUER CE RATIO OMEGA 6 / OMEGA 3 ?.....	118
1.	<i>Choix des huiles</i>	118

2. Augmenter l'apport en ALA.....	119
3. Diminuer l'apport en LA.....	120
VI. CONCLUSION	122
ANNEXES	123
BIBLIOGRAPHIE	125
SERMENT DE GALIEN	131

Table des figures

FIGURE 1. STRUCTURE D'UN ACIDE GRAS.....	22
FIGURE 2. STRUCTURE D'UN AGS, AGMI ET AGPI	23
FIGURE 3. STRUCTURE DU LA, ALA, DHA (AG INDISPENSABLES)	23
FIGURE 4. SCHEMA DE LA SYNTHESE DES DIFFERENTS AG OMEGAS 3 ET 6.....	24
FIGURE 5. METABOLISME DES OMEGAS 3 (64)	25
FIGURE 6. PRINCIPALES PROPRIETES DES OMEGAS 3 (EPA ET DHA) (7)	26
FIGURE 7. METABOLISME DES AG ET DES PG (6)	27
FIGURE 8. SYNTHESE D'UN TRIGLYCERIDE. (9).....	28
FIGURE 9. SURVIE CUMULATIVE CO1 (GAUCHE) ET CO2 (DROITE) DES PATIENTS DU GROUPE EXPERIMENTAL ET DU GROUPE TEMOIN. (65)	32
FIGURE 10. SURVIE CUMULATIVE CO3 DES PATIENTS DU GROUPE EXPERIMENTAL ET DU GROUPE TEMOIN. (65).....	33
FIGURE 11. PYRAMIDE DU REGIME MEDITERRANEEN (67)	36
FIGURE 12. MODE D'ACTION DES ANTIOXYDANTS. (68).....	37
FIGURE 13. LE CYCLE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORAL (19).....	40
FIGURE 14. COMPARAISON ENTRE LES 2 GROUPE DE SOURIS L'APPARITION DE LA TUMEUR (A), LE VOLUME DE LA TUMEUR (B, D), LE POIDS DE LA TUMEUR (C), LE POIDS DES SOURIS A DIFFERENTS MOMENTS DE L'EXPERIENCE (E) ET LE TAUX DE SURVIE (F). (20)	43
FIGURE 15. COMPARAISON DES METASTASES PULMONAIRES (B ET C), HEPATIQUES (E ET F), SPLENIQUES (H ET I) ET OSSEUSES (K) DES DEUX GROUPE DE SOURIS. (20).....	45
FIGURE 16. CELLULES TUMORALES EN PROLIFERATION DANS LES GROUPE OMEGA 3 ET OMEGA 6. (20).....	46
FIGURE 17. NEOVASCULARISATION TUMORALE CHEZ LES SOURIS DU GROUPE OMEGA 3 (A) ET DU GROUPE OMEGA 6 (B) (20)	46
FIGURE 18. COMPARAISON ENTRE LES 2 GROUPE DE SOURIS DE L'INFILTRATION DES NEUTROPHILES, DES MACROPHAGES ET DES LYMPHOCYTES T AU NIVEAU DE LA TUMEUR (20).....	48
FIGURE 19. COMPARAISONS DES TAUX D'AGPI DANS LE CERVEAU DE PROGENITURES DONT LES MERES ONT EU UNE ALIMENTATION RICHE EN OMEGA 6 ET PAUVRE EN OMEGA 3 (GRAPHIQUES ROSES) AVEC CEUX DE PROGENITURES DONT LES MERES APPARTENAIENT AU GROUPE TEMOIN (GRAPHIQUES BLEUS) (73).....	56

FIGURE 20. COMPARAISONS DE LA STRUCTURE DU CERVEAU DES PROGENITURES DONT LES MERES ONT EU UNE ALIMENTATION RICHE EN OMEGA 6 ET PAUVRE EN OMEGA 3 (GRAPHIQUES ROSES) AVEC CEUX DE PROGENITURES DONT LES MERES APPARTENAIENT AU GROUPE TEMOIN (GRAPHIQUES BLEUS) (73).....	58
FIGURE 21. COMPARAISON DE LA STRUCTURE DU CERVEAU DE PROGENITURES DE MERES SAUVAGES ET CELLES DE PROGENITURES DE MERE TRANSGENIQUES FAT-1 (73).....	60
FIGURE 22. COMPARAISON DE LA QUANTITE DE NEURONES CHEZ LES SOURICEAUX DU GROUPE TEMOIN (BLEU) ET DU GROUPE CONTROLE (ROSE) (73).....	61
FIGURE 23. COMPARAISON DES TAUX DE MEDIATEURS LIPIDIQUES DE L'ARA ET DU DHA DANS LES CERVEAUX DES SOURICEAUX DES GROUPES CONTROLE ET TEMOIN (73).....	62
FIGURE 24. EFFETS DE LA SUPPLEMENTATION EN OMEGA 3 SUR LE SCORE DE STRESS PERÇU (74).....	66
FIGURE 25. NIVEAUX DE CORTISOL AVANT ET APRES LE TEST DE STRESS SOCIAL DE TREVES (74).....	67
FIGURE 26. TAUX DE CORTISOL CHEZ LES FEMMES AU DEBUT DE L'ESSAI, A 24 ET 30 SEMAINES DE GESTATION (74).....	67
FIGURE 27. METABOLISME DES OMEGAS 6 (75).....	73
FIGURE 28. SYNTHESE DES LT, PG ET TX A PARTIR DE L'ARA (76).....	74
FIGURE 29. STRUCTURE D'UN PHOSPHOLIPIDE (26).....	76
FIGURE 30. SYNTHESE DES DIFFERENTS MEDIATEURS LIPIDIQUES A PARTIR DES AGPI OMEGAS 3 ET 6 (26).....	77
FIGURE 31. INFLUENCE DE LA NUTRITION SUR LA PREVENTION DU CANCER DU SEIN ET SUR L'APPARITION DE METASTASES. (77).....	83
FIGURE 32. COMPOSITION DE LA PEAU (78).....	85
FIGURE 33. METABOLISME DES LIPIDES DANS LA PEAU (31).....	88
FIGURE 34. VOIES INFLAMMATOIRES DES METABOLITES DES AGE DANS LA PEAU (31).....	89
FIGURE 35. METABOLISME DE L'ARA ET DU DHA DANS LE CERVEAU (37).....	98
FIGURE 36. MEMBRANES RICHES EN AGMI (GAUCHE) ET EN AGPI (DROITE) APRES ADDITION DE DYNAMINE ET D'ENDOPHILINE (39).....	100
FIGURE 37. ENDOCYTOSE DE TRANSFERRINE DANS LES CELLULES CONTENANT DES AGPI DANS LEURS MEMBRANES (A DROITE) PAR RAPPORT A CELLE DE CELLULES QUI EN SONT DEPOURVUES (A GAUCHE) (39).....	100
FIGURE 38. ROLES DES AGPI OMEGA 3 SUR LA VISION (43).....	101
FIGURE 39. STRUCTURE DE L'ŒIL (41).....	102

FIGURE 40. EFFETS DE LA CONSOMMATION DE POISSON ET D'OMEGA 3 SUR L'EVOLUTION DE LA DMLA AVANCEE (43)	103
FIGURE 41. ÉVALUATION DU POURCENTAGE DE CHANGEMENT DE DIFFERENTS PARAMETRES DANS LE GROUPE CONTROLE ET DANS LE GROUPE RECEVANT DES OMEGAS 3 (43)	104
FIGURE 42. EFFETS DES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRE SUR LE BIEN-ETRE (51).....	108
FIGURE 43. CONSEQUENCES DU DESEQUILIBRE DU RAPPORT OMEGA 6 / OMEGA 3 (57).....	114
FIGURE 44. COMPOSITION DES DIFFERENTES HUILES EN AG (60).....	118

Table des tableaux

TABLEAU 1. RESULTATS DU REGIME MEDITERRANEEN SUR LA MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE ET GLOBALE. (14)	34
TABLEAU 2. RECOMMANDATIONS EN AGPI POUR LA FEMME ENCEINTE CONSOMMANT 2050 KCAL ET LA FEMME ALLAITANTE CONSOMMANT 2250 KCAL PAR JOUR (71).....	50
TABLEAU 3. CONSOMMATION DE POISSON SELON CERTAINES CARACTERISTIQUES (72).....	52
TABLEAU 4. PROBABILITE DE NAISSANCE PREMATUREE PAR QUARTILES DE DHA ET D'EPA ERYTHROCYTAIRE (72)	53
TABLEAU 5. STATISTIQUES DE FEMMES AYANT EU UNE DEPRESSION, DES EVENEMENTS NEGATIFS ET DU STRESS AU DEBUT DE LA GESTATION, A 24 SEMAINES ET A 30 SEMAINES (74)	66
TABLEAU 6. TENEUR MOYENNE EN ALA(G/100G) DANS LES ALIMENTS (23)	70
TABLEAU 7. TENEUR MOYENNE EN EPA (G/100G) DANS LES ALIMENTS (24)	71
TABLEAU 8. TENEUR MOYENNE EN DHA (G/100G) DANS LES ALIMENTS (25)	72
TABLEAU 9. TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS TROUVES AU COURS DES 5 DERNIERES ANNEES SUR LE LIEN ENTRE OMEGA 6 ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES (81)	81
TABLEAU 10. COMPOSITION EN AGPI DES DIFFERENTES HUILES (31).....	87
TABLEAU 11. APPORT QUOTIDIEN EN AG MATERNELS (79).....	93
TABLEAU 12. TENEUR MOYENNE EN LA (G/100G) DANS LES ALIMENTS (34)	95
TABLEAU 13. TENEUR MOYENNE EN ARA (G/100G) DANS LES ALIMENTS (35)	96
TABLEAU 14: MODIFICATION DES RESULTATS CLINIQUES APRES 12 SEMAINES DE REGIME PAUVRE EN OMEGA 6/RICHE EN OMEGA 3 OU PAUVRE EN OMEGA 6 CHEZ 56 PATIENTS PRESENTANT DES CEPHALEES CHRONIQUES (54).....	111
TABLEAU 15. NIVEAUX D'APPORT EN LA ET ALA EN FRANCE (DONNEES INCA 1).....	116
TABLEAU 16. NIVEAUX D'APPORTS EN ALA ET LA EN FRANCE (DONNEES PROVISOIRES ISSUES DE SU.VI.MAX)	117
TABLEAU 17. TENEUR EN OMEGA 3 DES POISSONS (63)	120

Liste des abréviations

AET : apport énergétique total

AGE : acide gras essentiel

AG : acide gras

AGMI : acide gras mono-insaturé

AGPI : acide gras poly-insaturé

AGS : acide gras saturé

AHA : *American Heart Association*

ALA : acide α linoléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARA : acide arachidonique

ATP : adénosine triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

CO : résultat composite

CO1 : résultat composite 1

CO2 : résultat composite 2

CO3 : résultat composite 3

Cox : cyclo-oxygénase

CSN : cellules souches neurales

DET : dépense énergétique totale

DHA : acide docosahexaénoïque

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

EET: époxyéicosatriénoïque

EFSA: *European food safety authority*

EPA: acide eicosapentaénoïque

EpDPE: époxydocosapentaénoïque

FDA: Food and Drug Administration

HPETE: acide hydroperoxyeicosatetraénoïque

IDM : infarctus du myocarde

Kcal : kilocalories = calories

LA : acide linoléique

Lox : lipo-oxygénase

LT : leucotriène

LX : lipoxine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PG : prostaglandine

PGI : prostacycline

RNP : référence nutritionnelle pour la population

TG: triglycérides

TX: thromboxane

TXA2: thromboxane A2

I. Introduction

Les macronutriments ou nutriments sont les principaux constituants de nos aliments. Il existe 3 familles de nutriments : les protéines, les glucides et les lipides.

Ils sont digérés et absorbés par l'organisme pour permettre la construction, l'entretien et l'apport d'énergie.

Les calories (unité énergétique ; kcal) représentent la quantité d'énergie requise pour élever la température d'un degré Celsius. Elle sert à quantifier l'énergie apportée par la consommation d'un aliment : on parle d'apport calorique ou énergétique. Elle sert également à quantifier les dépenses énergétiques du corps : on parle de dépense calorique.

Ainsi notre apport calorique se fait par notre alimentation :

- 1 gramme de protéine apporte 4 kcal
- 1 gramme de glucide apporte 4 kcal
- 1 gramme de lipide apporte 9 kcal

Nous pouvons donc remarquer qu'à quantité égale, les lipides apportent le plus d'énergie.

Par ailleurs, les dépenses caloriques de notre organisme se font par :

- Le métabolisme de base : dépense d'énergie minimum quotidienne permettant à l'organisme de survivre ; représente 60 à 70% de la dépense énergétique totale (DET).
- La thermogenèse : production de chaleur par l'organisme par augmentation du métabolisme cellulaire ; représente 10 % de la DET.
- Les activités physiques : dépenses liées au travail musculaire ; représente 20% de la DET.

« La référence nutritionnelle pour la population (RNP) correspond à l'apport qui couvre le besoin de presque toute la population considérée, tel qu'estimé à partir de données expérimentales. » (1)

Les RNP pour les macronutriments sont :

- ❖ Protéines : 10 à 20% des apports énergétiques totaux (AET) sur 24 heures
- ❖ Glucides : 40 à 55% des AET,
- ❖ Lipides : 35 à 40% des AET dont <12% d'acides gras saturés.

Les lipides, appelés corps gras ou graisses, sont retrouvés dans les aliments d'origine animale (beurre, lait, crème, fromage, poisson, viandes) et végétale (huile, margarine). Les acides gras (AG) sont les plus petites unités composant les matières grasses. Ils sont formés d'une chaîne de carbones liés à des hydrogènes terminés par un groupement acide carboxylique (Figure 1). Lors de la digestion des graisses, ces acides gras sont libérés par des lipases (enzymes digestives) ; chacun d'entre eux va passer dans la circulation lymphatique puis sanguine. Ils vont ensuite être utilisés par l'organisme pour former des triglycérides ou des phospholipides. Les triglycérides vont alors être stockés dans les cellules musculaires pour pouvoir être utilisés, alors que les phospholipides sont les constituants des membranes cellulaires et vont réguler le passage des substances de nature hydrophobe.

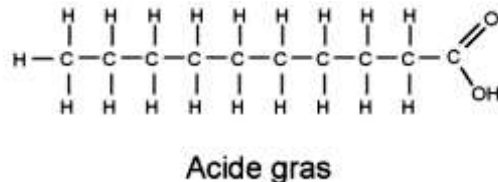


Figure 1. Structure d'un acide gras

Les acides gras ont trois rôles majeurs dans l'organisme :

- Rôle de structure (phospholipides)
- Rôle énergétique (stockage sous forme de triglycérides)
- Rôle fonctionnel (précurseurs de molécules qui participent à l'équilibre hormonal et immunitaire, à l'inflammation, aux réactions allergiques...).

Il existe trois grandes catégories d'acides gras (Figure 2) :

- Les acides gras saturés (AGS) : ce sont des chaînes d'atomes de carbone sans double liaison. On les trouve dans les produits d'origine animale. A l'heure actuelle, ces derniers sont beaucoup trop consommés, ce qui est à l'origine de surpoids, d'inflammation, d'allergies...
- Les acides gras mono-insaturés (AGMI) : les chaînes d'atomes de carbone possèdent une double liaison. On les trouve essentiellement dans l'huile d'olive, l'avocat, le foie gras, le confit d'oie ou de canard. Ces derniers sont protecteurs vis-à-vis des maladies cardiovasculaires.

- Les acides gras poly-insaturés (AGPI) : les chaînes d'atomes de carbone possèdent plusieurs doubles liaisons. On les trouve essentiellement dans les huiles de poissons, les huiles de lin, de colza, de noix, de soja. Ces derniers sont protecteurs vis-à-vis de l'inflammation, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de certains cancers et de dysfonctionnement cérébraux.



Figure 2. Structure d'un AGS, AGMI et AGPI

Les omégas 3 et 6 sont des acides gras polyinsaturés. Trois d'entre eux sont indispensables, c'est-à-dire non synthétisés par l'organisme et indispensables aux fonctions vitales. Il s'agit de l'acide linoléique (LA), appartenant à la famille des omégas 6, de l'acide α linoléique (ALA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), appartenant tous deux à la famille des omégas 3 (Figure 3).

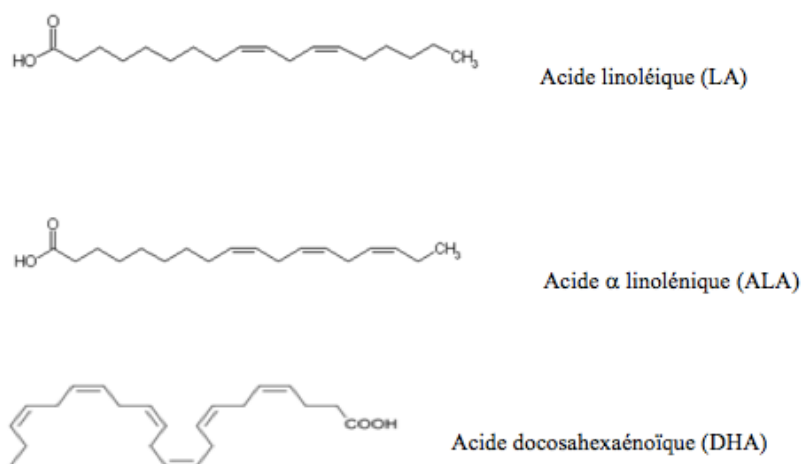


Figure 3. Structure du LA, ALA, DHA (AG indispensables)

Ces acides gras indispensables vont permettre la production d'acides gras essentiels (AGE) de la voie des omégas 6 et des omégas 3 : l'acide arachidonique (ARA, oméga 6), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, oméga 3) selon le schéma ci-dessous (Figure 4).

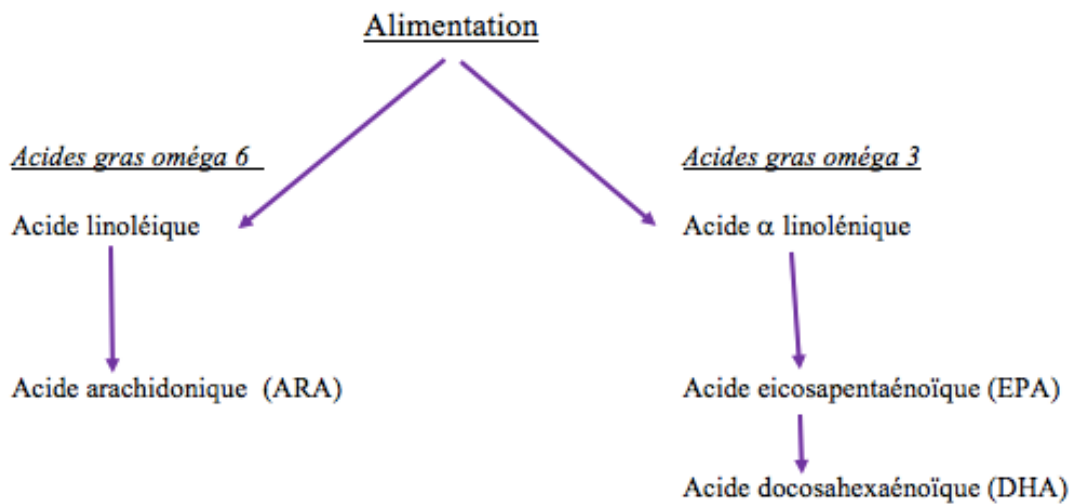


Figure 4. Schéma de la synthèse des différents AG omégas 3 et 6

Ainsi, les omégas 3 et 6 ont des rôles très importants dans l'organisme, notamment dans les phénomènes d'inflammation, dans les fonctions cardio-vasculaires, cérébrales et dans les processus tumoraux. Ces AG sont d'autant plus importants chez la femme enceinte, c'est pourquoi il est fondamental de les apporter en quantité suffisante (surtout les omégas 3) et en veillant à ne pas être en excès (surtout pour les omégas 6 trop présents dans notre alimentation).

II. Présentation des omégas 3

A. Définition et métabolisme

Les omégas 3 sont des AGPI qui ont leur première double liaison située à 3 carbones de l'extrémité méthyle, à l'opposé du groupement carboxylique. Dans la nature, on n'en retrouve qu'une petite dizaine. Parmi ceux-ci, 3 ont une activité significative chez l'homme :

- L'ALA
- L'EPA
- Le DHA

L'ALA (C18 : 3 n-3), précurseur des omégas 3, et le DHA sont des AG indispensables : il est donc fondamental de les apporter par l'alimentation.

Dans le réticulum endoplasmique, l'ALA subit une série de réactions enzymatiques. En effet, les désaturations par les désaturases vont permettre d'augmenter le nombre de doubles liaisons et les élongations par des élongases vont permettre d'augmenter le nombre de carbones sur la chaîne. Ces réactions biochimiques vont aboutir à des « dérivés à longue chaîne » (2). Pour cette famille d'acides gras, l'EPA (C20 :5 n-3) et le DHA (C22 :6 n-3) sont obtenus à partir de l'ALA (Figure 5). Cependant, cette conversion en EPA est très faible (3 à 6% chez l'homme, légèrement plus haute chez la femme), et encore plus faible pour le DHA (0,04 à 3,8% chez l'homme, légèrement plus haute chez la femme) (3) ; d'où l'importance de les apporter par l'alimentation.

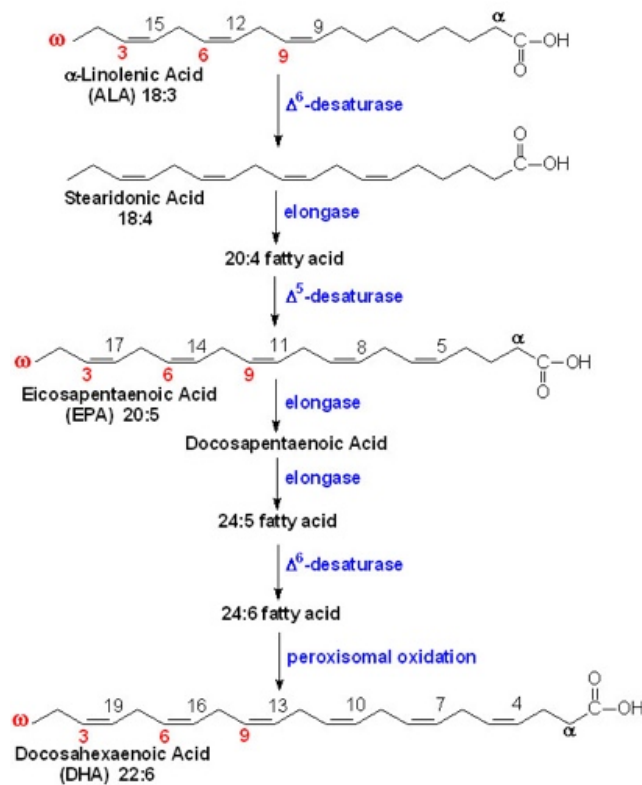


Figure 5. Métabolisme des omégas 3 (64)

Par ailleurs, l'EPA est un des précurseurs des eicosanoïdes. Il s'agit d'une « famille de dérivés d'oxydation d'AGPI à 20 atomes de carbone » (4). Il existe deux types d'eicosanoïdes :

- Les leucotriènes (LT)
- Les prostanoides : prostaglandines (PG), thromboxanes (TX), prostacyclines (PGI).

Ces molécules très importantes sont des hormones lipophiles, qui sont capables de traverser la membrane plasmique des cellules. Elles sont impliquées dans de nombreux phénomènes tels que l'inflammation, la contraction musculaire, l'agrégation plaquettaire, la régulation des métabolismes.

Les RNP journaliers de l'EPA et du DHA sont de 500 mg/ jour (EPA + DHA).

B. Propriétés sur l'organisme

Les oméga 3 participent à de nombreuses fonctions de l'organisme tel que :

- La réaction inflammatoire,
- Les fonctions cardiovasculaires,
- Le processus tumoral,
- La grossesse,
- Les fonctions cérébrales (Figure 6).

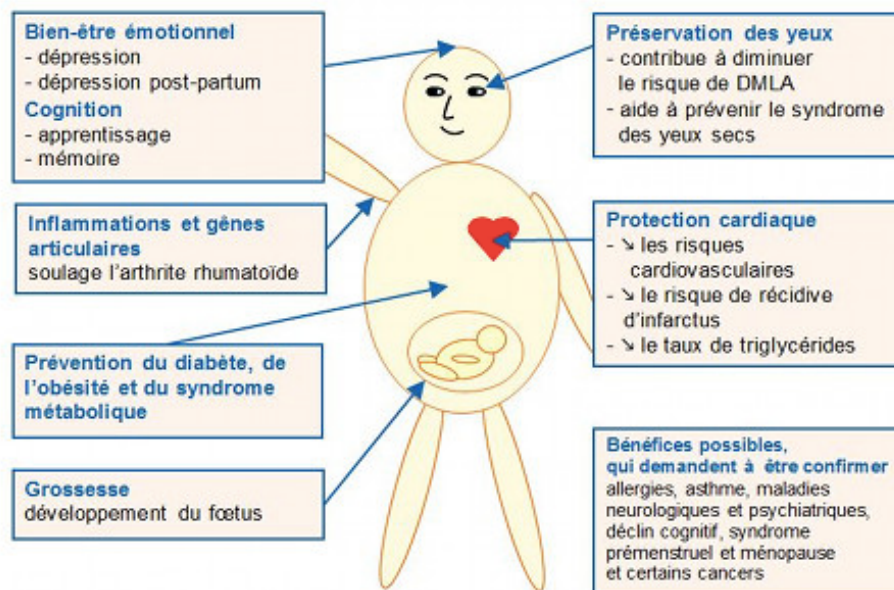


Figure 6. Principales propriétés des oméga 3 (EPA et DHA) (7)

1. Action anti-inflammatoire

« L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression (allergie, infection, blessure...) et qui peut parfois devenir délétère lorsqu'elle est victime d'un dysfonctionnement. Elle a pour objectif de reconnaître, détruire et éliminer toutes les substances étrangères à l'organisme. » (5)

Il existe de nombreuses causes d'inflammation : agents infectieux (bactérie ou virus), lésions tissulaires, lésions physiques (piqûres d'insectes, blessures). Lorsque l'organisme détecte l'agression, les cellules immunitaires arrivent massivement sur place via les vaisseaux sanguins et attirent leurs semblables. Ainsi, cette réaction va entraîner des rougeurs, gonflements, douleurs et sensations de chaleur ; ce sont les 4 symptômes de l'inflammation. Parmi les cellules qui participent aux mécanismes inflammatoires, certaines circulent dans le sang (polynucléaires neutrophiles, monocytes, polynucléaires éosinophiles, basophiles, plaquettes, plasmocytes, lymphocytes) alors que d'autres sont dans les tissus (macrophages, mastocytes, fibroblastes, histiocytes) et dans les vaisseaux (cellules endothéliales). Cette réaction inflammatoire mobilise également des médiateurs chimiques pro ou anti-inflammatoires, tel que des systèmes protéiques complexes ou des médiateurs cellulaires. Les eicosanoïdes font partie de médiateurs cellulaires qui ont un rôle très important dans la réponse inflammatoire. Cette famille de molécule est synthétisée à partir d'EPA (oméga 3) mais surtout à partir d'ARA (oméga 6), sous l'action d'une enzyme : la phospholipase A2. Ainsi, l'ARA va être à l'origine de la synthèse de PG et leucotriènes pro-inflammatoires, impliqués dans la douleur et la fièvre (PGE2, TXA2). Cette synthèse se fait via une enzyme : la cyclo-oxygénase 2 (COX2). En revanche, l'EPA va permettre la synthèse de PGE3 qui est anti-inflammatoire. La delta 6 désaturase (enzyme permettant la synthèse d'EPA et d'ARA) étant commune, une quantité suffisante d'ALA permet de moduler la synthèse en faveur de la PGE3 et au détriment de la PGE2 (Figure 7).

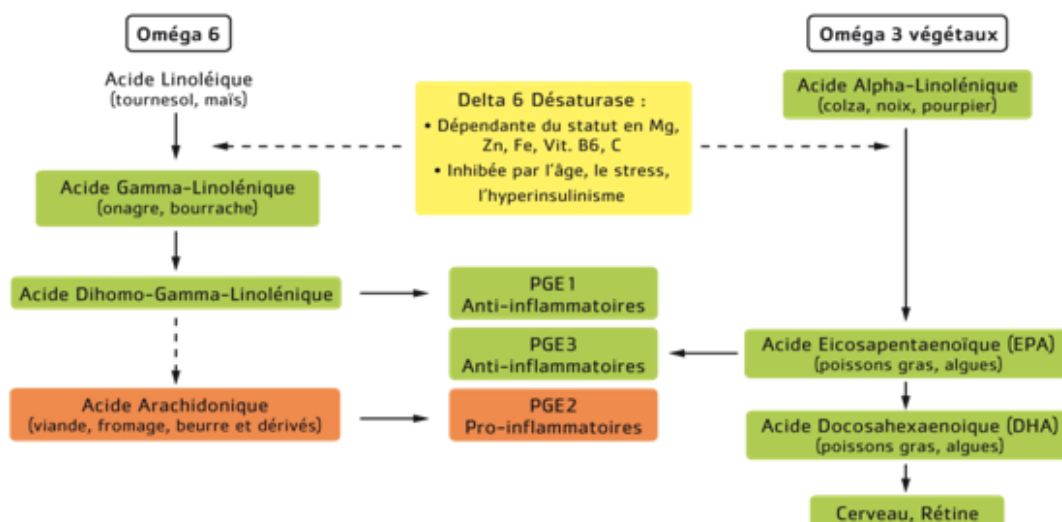


Figure 7. Métabolisme des AG et des PG (6)

2. Action cardiovasculaire

Les omégas 3 ont un effet protecteur vis-à-vis du système cardiovasculaire. En effet, « l'EFSA (*European food safety authority*) considère que :

- 2 g par jour d'ALA contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale ;
- 250 mg par jour d'EPA et DHA contribuent à une fonction cardiaque normale ;
- 250 mg par jour de DHA contribuent au fonctionnement normal du cerveau ;
- 250 mg par jour de DHA contribuent au maintien d'une vision normale ;
- 3 g par jour d'EPA+DHA contribuent au maintien d'une pression sanguine normale ;
- 2 g par jour d'EPA+DHA ou de DHA seul contribuent au maintien d'une concentration normale en triglycérides. » (7)

En effet, au niveau cardiaque, ces AG agissent à 4 niveaux :

- La triglycéridémie,
- L'arythmie,
- L'agrégation plaquettaire,
- La contractilité.

a) Action sur la triglycéridémie

Il a été prouvé que les omégas 3 diminuent de 30 % le taux de triglycérides (TG) sanguins. En effet, des chercheurs ont comparé les effets d'une administration quotidienne de 850 mg d'EPA et DHA et d'une dose plus élevée (3400 mg par jour) sur les lipides sanguins. A la dose la plus élevée, la triglycéridémie a diminuée de 27%. (8)

Un TG est une molécule composée d'un glycérol et de 3 AG. En effet, au cours de cette réaction, les 3 AG perdent leur fonction OH alors que chaque atome d'oxygène du glycérol perd son atome d'hydrogène. Cette réaction entraîne la formation d'une molécule de TG et de 3 molécules d'eau (Figure 8). (9)

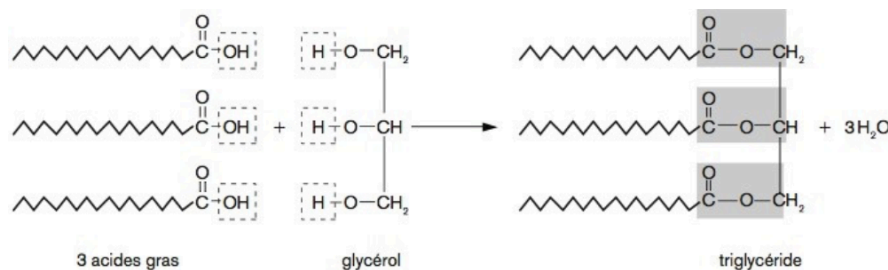


Figure 8. Synthèse d'un triglycéride. (9)

Par ailleurs, l'EPA et le DHA empêchent la synthèse des TG car ce sont de mauvais substrats pour les enzymes permettant cette synthèse. De plus, ils empêchent l'estérification d'autres AG, réaction permettant la transformation en TG.

De plus, l'augmentation de la β -oxydation des AG (principale voie de dégradation des AG) dans le foie permet également la diminution des TG : la quantité d'AG libres disponibles étant faible, leur synthèse ne peut donc se faire. (10)

« Chez les sujets hypertriglycéridémiques, cette baisse peut même passer sous le seuil des 2 g/L, limite inférieure pour les risques cardio-vasculaires. D'autre part, des travaux ont montré que la consommation d'huile de poisson avant un repas diminuait l'hyperlipidémie d'après-repas. Les lipides d'après-repas étant athérogènes, les oméga-3 pourraient être considérés comme anti-athérogènes » (7)

b) Action sur l'arythmie

À la suite d'un infarctus du myocarde (IDM), des troubles du rythme cardiaque peuvent apparaître, entraînant l'arythmie, qui est une irrégularité du rythme cardiaque.

Ainsi, un apport quotidien suffisant en DHA peut avoir des propriétés anti-arythmiques.

En effet, le système adrénergique, passant par l'adrénaline, permet de transmettre au cœur des messages sur le rythme et la contraction. Le DHA présent dans les membranes très riches en récepteurs adrénergiques va améliorer cette communication adrénaline-cœur et va aider à réguler le rythme cardiaque. (11)

c) Action sur l'agrégation plaquettaire

Les plaquettes sont des cellules sanguines qui ont un rôle primordial dans la coagulation sanguine, réaction qui permet d'arrêter un saignement. En cas de rupture de vaisseaux, ces cellules vont se fixer entre elles et former un « clou plaquettaire », peu solide : c'est la première phase de la coagulation, appelée hémostase primaire. Elles vont également participer à la deuxième phase de la coagulation appelée hémostase secondaire : la fibrine (protéine du sang) forme un filet de longs filaments autour du clou plaquettaire pour former le caillot sanguin très solide, permettant ainsi l'arrêt du saignement. (12)

Par ailleurs, si cette agrégation plaquettaire se déclenche de façon excessive, des thromboses artérielles peuvent se former et empêcher le sang de circuler. Ce bouchon artériel peut aller jusqu'au cerveau et provoquer une attaque cérébrale.

De plus, les omégas 3 augmentent la production de monoxyde d'azote. Il s'agit d'un gaz qui a un rôle de neurotransmetteur chez les mammifères. En effet, il franchit les membranes biologiques et joue le rôle de second messager. L'endothélium des vaisseaux sanguins se sert du monoxyde d'azote pour entraîner une vasodilatation et inhiber l'agrégation plaquettaire.

(13)

Enfin, l'EPA inhibe la synthèse du TXA 2 qui favorise l'agrégation plaquettaire, et stimule la production de PGI qui au contraire diminue l'agrégation plaquettaire. (7)

d) Action sur la contractilité

Le muscle cardiaque ou myocarde se contracte afin d'apporter le sang aux organes. Le calcium joue un rôle primordial dans ce phénomène. En effet, lorsque le taux de calcium augmente dans la cellule cardiaque (par 2 mécanismes : entrée de l'extérieur par des canaux calciques et libération par le réticulum sarcoplasmique, réservoir intracellulaire de calcium), la contraction va avoir lieu. Ce phénomène nécessite une grande quantité d'adénosine triphosphate (ATP). C'est une molécule qui est produite par la mitochondrie, par le phénomène de respiration cellulaire, de chaque cellule de l'organisme, et qui permet d'apporter l'énergie nécessaire aux réactions (métabolisme, contraction musculaire, locomotion, transport d'espèces chimiques au travers de membranes cellulaires).

Une étude faite chez des rats consommant des omégas 3 a démontré une diminution de la consommation d'oxygène nécessaire à la production d'ATP et une meilleure efficacité de son utilisation. Ceci n'a d'importance uniquement en cas de situation ischémique, où l'apport d'oxygène au myocarde est fortement diminué voire nulle ; ces AG joueraient alors un rôle déterminant dans la protection du muscle cardiaque au cours d'une ischémie. (7)

e) *Étude clinique de Lyon (« Lyon Diet Heart Study »)*

L'étude clinique de Lyon (« *Lyon Diet Heart Study* »), réalisée à la fin des années 1980, permet de comparer deux groupes d'individus qui ont une alimentation très différente et ainsi d'étudier la relation entre les habitudes alimentaires, les facteurs de risques cardiovasculaires et la survenue de complications.

❖ Méthode :

Il s'agit d'une étude randomisée qui a pour but de prouver que le régime méditerranéen, par rapport au régime occidental, peut réduire le taux de récurrence après un premier IDM; c'est donc une prévention secondaire.

Les patients choisis étaient âgés de 70 ans, avaient déjà eu un IDM, étaient cliniquement stables et sans aucun problème médical ou social. Ils ont chacun été suivis pendant 46 mois.

Le premier groupe, composé de 302 individus, a suivi un régime méditerranéen. Chaque patient a eu un entretien prolongé avec une diététicienne et le régime a été adapté à chaque patient mais globalement, ce groupe a mangé :

- Moins de produits animaux, viandes, charcuterie, produits laitiers gras ;
- Plus de végétaux, fruits et légumes ;
- Plus de légumineuses ;
- Plus de céréales ;
- Plus d'huile d'olive ou de colza.

Le deuxième groupe (groupe témoin), composé de 303 individus, a suivi un régime occidental, sans aucune modification particulière, hormis les recommandations classiques données à cette époque de consommer moins de corps gras d'origine animale. La consommation d'alcool et de tabac était autorisée pour les deux groupes. Les traitements médicamenteux utilisés n'ont pas été représentés.

De plus, les AG plasmatiques ont été analysés dans les deux groupes : ce sont des biomarqueurs objectifs.

Trois résultats composites (CO) ont été étudiés :

- CO1 : IDM non mortel et mort cardiaque,
- CO2 : angor instable, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC) et embolies,
- CO3 : décès toutes causes.

❖ Résultats :

Dans le groupe régime méditerranéen, le CO1 était réduit (14 événements contre 44 dans le groupe témoin) (Figure 9), de même que le CO2 (27 événements contre 90) (Figure 9) et le CO 3 (95 événements contre 180) (Figure 10). Le régime méditerranéen agit donc positivement sur les 3 CO.

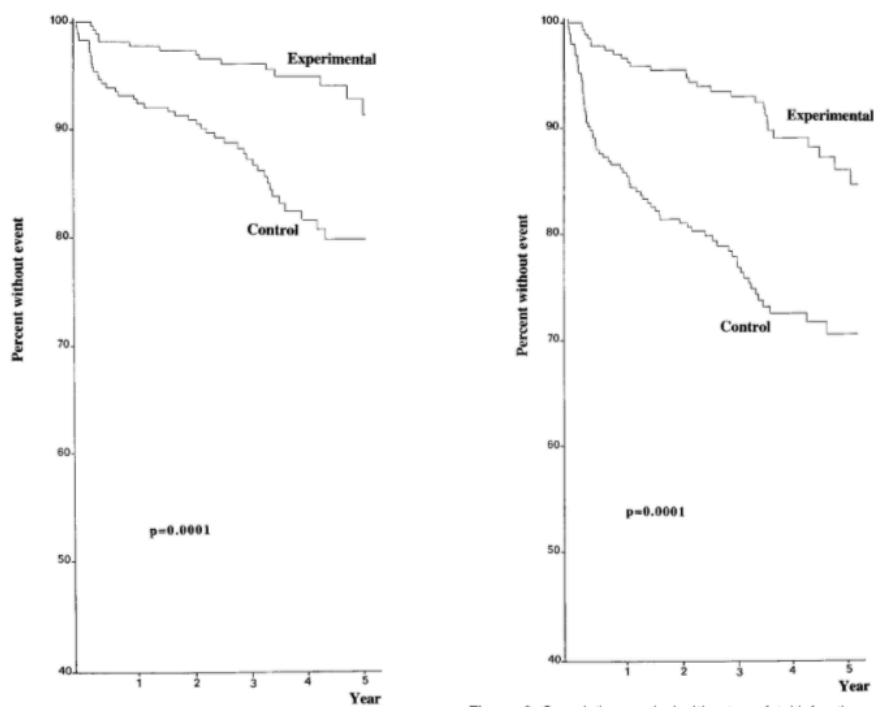


Figure 9. Survie cumulative CO1 (gauche) et CO2 (droite) des patients du groupe expérimental et du groupe témoin. (65)

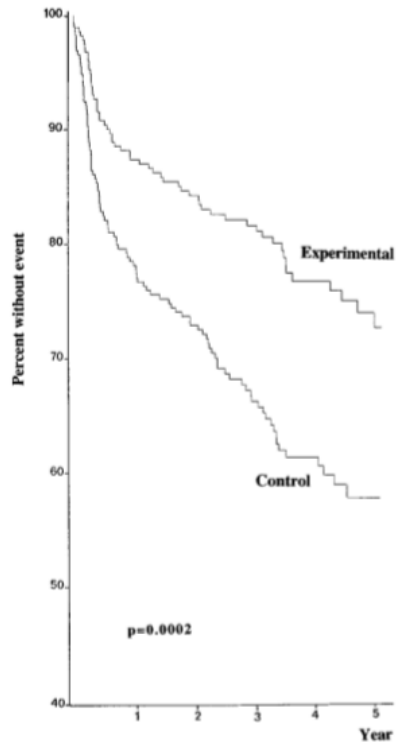


Figure 10. Survie cumulative CO3 des patients du groupe expérimental et du groupe témoin. (65)

Il a ainsi été démontré que le taux de décès cardiaque et d'IDM non mortel était :

- 1,24 % par an pour le groupe expérimental
- 4,07 % par an pour le groupe témoin.

De plus, les résultats du régime méditerranéen sur la mortalité cardio-vasculaire et globale sont donnés dans le tableau 1.

Nombre de participants	Groupe Crétois		Groupe témoin		Efficacité groupe Crétois vs groupe Témoin		
	Nbre	%	Nbre	%	% d'efficacité relative	% d'efficacité absolue	NNT(*) annuel
	302		303				
Infarctus	8	2,65%	33	10,89%	75,76%	8,24%	61
Insuffisances cardiaques	14	04,64%	59	19,47%	76,27%	14,84%	34
Décès par maladie cardio-vasculaire	3	0,99%	16	5,28%	81,25%	4,29%	117
Décès toutes causes	8	2,65%	20	6,60%	60,00%	3,95%	127
Cancers apparus après 24 mois	2	0,66%	12	3,96%	83,33%	3,30%	152

(*)NNT : Number Needed to Treat, c'est à dire le nombre de personnes à traiter (annuellement dans ce tableau) pour éviter un évènement.

Tableau 1. Résultats du régime méditerranéen sur la mortalité cardio-vasculaire et globale.

(14)

❖ Conclusions :

Cette étude a démontré l'efficacité et l'effet protecteur du régime méditerranéen, riche en omégas 3, sur les maladies cardio-vasculaires. En effet, les patients ayant suivi ce régime ont consommé beaucoup plus de fruits et légumes, beaucoup plus de légumineuses, de poissons (donc plus d'omégas 3) que le groupe contrôle (qui a suivi un régime riche en omégas 6). Cependant, l'étude n'a pas été menée en double aveugle ; l'effet placebo n'a donc pas été pris en compte mais les pays méditerranéens (surtout la Crête) qui ont un régime identique à celui du groupe expérimental ont un taux de maladies cardio-vasculaires très bas.

Pour la plupart des médecins, la prescription de médicaments est plus facile que de modifier les habitudes alimentaires des patients. Mais, il a été prouvé que la plupart des patients expérimentaux suivent toujours le régime méditerranéen, plusieurs années après la fin de l'étude. Ainsi, nous pouvons conclure que la prévention diététique et la prise de médicaments ont des effets bénéfiques et indépendants.

f) *Le régime méditerranéen*

Le régime méditerranéen ou régime crétois est une pratique alimentaire très saine, caractérisée par la forte consommation de fruits et légumes, céréales et une faible consommation de produits animaux. Cette diète méditerranéenne a été inscrite le 16 novembre 2010 sur la liste du patrimoine culturel immatériel de l'humanité par l'UNESCO comme un « ensemble de savoir-faire, connaissances, pratiques, et traditions ». (15)

Il a été démontré qu'en Crête il y a une très faible mortalité par maladies cardiovasculaires et par cancer ; ceci grâce à leur alimentation.

Cette diète est définie par une grande richesse de produits végétaux tels que les fruits et légumes, les oléagineux, les herbes, les épices, les légumineuses, une très forte consommation d'huile d'olive et de produits de la mer. Ainsi, les fruits, légumes et produits céréaliers (complets) sont consommés à chaque repas et les produits laitiers et les oléagineux tous les jours. Les viandes maigres et produits de la mer (poissons, fruits de mer) sont consommés au moins deux fois par semaine. Enfin, la viande rouge et les sucreries ne sont utilisées qu'une à deux fois par mois. L'eau et les infusions sont consommées à volonté, sans oublier l'activité physique tous les jours (Figure 11).

Dans ce régime, les oméga 3 sont présents en quantité importante, au détriment des oméga 6. Ainsi, le rapport $\omega 6/\omega 3$ est de 5 pour 1 : il s'agit du rapport recommandé par les autorités sanitaires, pour être en bonne santé.

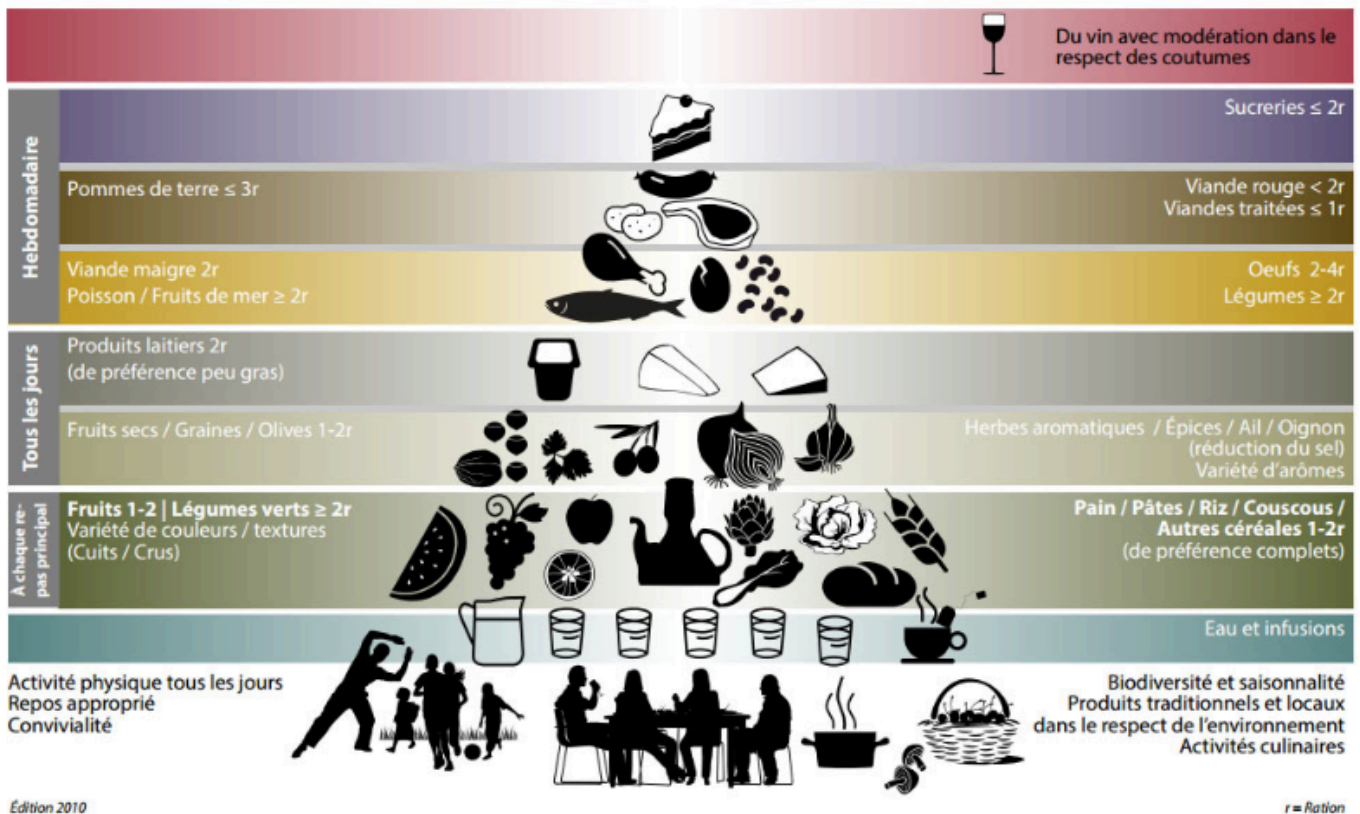


Figure 11. Pyramide du régime méditerranéen (67)

Ce régime permet d'apporter une importante quantité de fibres, d'anti-inflammatoires et d'antioxydants. « Un antioxydant est une molécule qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques à leur contact. » (16) L'oxydation ou stress oxydant est une réaction d'oxydoréduction qui entraîne un transfert d'électrons d'une substance à une autre pour créer des radicaux libres : ces derniers ont un électron célibataire sur l'orbital la plus externe (Loi de l'octet). Ces radicaux libres sont indispensables à la vie : ils interviennent dans des processus physiologiques fondamentaux tel que la défense, la régulation du tonus vasomoteur, seconds messagers intracellulaires. Cependant, en grande quantité, ces espèces sont très puissantes et dangereuses et entraînent des réactions inflammatoires et oxydantes, l'apoptose (mort cellulaire) et la prolifération de certaines cellules (à l'origine de tumeurs). Les antioxydants vont alors les neutraliser en donnant un électron (Figure 12) : ce sont des systèmes de défense très performants.

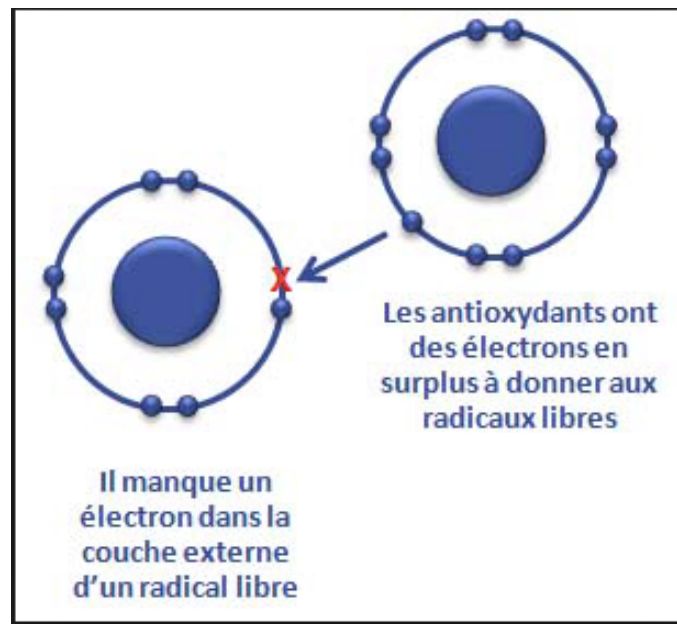



Figure 12. Mode d'action des antioxydants. (68)

Les antioxydants sont d'origine endogène c'est-à-dire produits par l'organisme (ex : coenzyme Q10, albumine, mélatonine, mélanine, œstrogènes, ...) ou exogènes c'est-à-dire apportés par l'alimentation (ex : DHA, vitamines B2, B3, B9, E, C, zinc, sélénium, magnésium...). Un régime occidental est pauvre en antioxydants et donc à l'origine de nombreuses pathologies dues au stress oxydant : pathologies inflammatoires, cardiovasculaires, tumeurs.


Recommandations de l'OMS pour le régime méditerranéen :

✚ Pour les corps gras :


- Limiter la margarine, le beurre, l'huile de palme, la consommation de charcuterie, saucisse, d'aliments frits, gâteaux, sauces (mayonnaise, algérienne...),
- Utiliser des huiles végétales riches en AG indispensables (olive, colza), des aliments riches en oméga 3 (oléagineux, graines de lin ou de chia, poissons gras), fromages blancs, yaourts, privilégier la viande blanche,
- Faire des gâteaux maisons, privilégier la cuisson vapeur.

 Pour le sucre :


- Limiter au maximum : 25 grammes par jour,
- Consommer occasionnellement les pâtisseries, viennoiseries, barres chocolatées, sodas, desserts chocolatés,
- Attention à la confiture et au miel,
- Dans les gâteaux, remplacer le sucre par des fruits riches en sucres.

 Pour le sel :

- Consommer de 1-2 à 5-6 g par jour de sel.

 Introduire une diversité alimentaire :

- Limiter la viande rouge à une fois par semaine, le poulet à 2-3 fois par semaine, et le poisson à 2-3 fois par semaine,
- Consommer des légumineuses et des céréales en association avec des agrumes qui augmentent l'absorption du fer, en revanche éviter de boire le café et le thé en mangeant (espacer d'au moins deux heures),
- Les céréales complètes, les légumes et les fruits doivent constituer la base de chaque repas,
- Ne pas oublier les épices, les herbes, les graines et les oléagineux.

 Maintenir un poids corporel sain :

- Faire une activité physique régulière : activités ménagères, marche, ...),
- Manger lentement. (17)

Nous pouvons donc conclure que le régime méditerranéen permet notamment de diminuer les pathologies cardiovasculaires, les cancers, les pathologies chroniques (obésité, diabète de type II, syndrome métabolique).

3. Action antitumorale

a) Définition

« Une tumeur est une néoformation de tissus corporels (néoplasie), qui se produit à la suite d'un dérèglement de la croissance cellulaire, de type bénin ou malin (quand il s'agit d'une tumeur maligne, on parle de cancer). » (17)

Nous disposons de mécanismes de défenses qui s'opposent au développement d'un cancer ; cependant, parfois ces mécanismes ne sont pas suffisamment efficaces. En effet, notre système immunitaire permet de défendre notre organisme contre les agents pathogènes tel que les virus, les bactéries ou les parasites. Ce système de défense se fait grâce à des antigènes : il s'agit de fragments de molécules présents sur la surface des cellules.

Ces antigènes sont présents sur toutes les cellules de l'organisme :

- Sur une cellule saine, ce dernier est reconnu comme appartenant à notre organisme et donc non éliminé ;
- Sur une cellule cancéreuse, cet antigène est modifié : il est alors reconnu par les lymphocytes (cellules du système immunitaire) comme étranger à l'organisme et vont donc éliminer la cellule.

Néanmoins, ces cellules cancéreuses arrivent à échapper au système immunitaire, par différents mécanismes :

- Absence d'antigène à la surface de ces cellules : elles sont donc non reconnues par les lymphocytes et non éliminées ;
- Absence d'antigène du non soi à leur surface mais surtout présence d'antigènes du soi : ces cellules sont peu immunogènes (faible capacité à activer le système immunitaire) ; elles peuvent alors se développer facilement ;
- Création par la tumeur d'un microenvironnement immunosuppresseur : les cellules du système immunitaire ne peuvent alors pas accéder à la tumeur ;
- Recrutement de cellules du système immunitaire qui inhibent la réponse immunitaire antitumorale. (18)

b) Mécanisme anti-tumoral

Ce mécanisme anti-tumoral se fait en 7 étapes (Figure 13) :

- Étape 1 : les antigènes produits par les cellules tumorales sont libérés et captés par les cellules dendritiques (cellules du système immunitaire qui jouent le rôle de cellule présentatrice d'antigènes aux lymphocytes T) ;
- Étape 2 : ces cellules dendritiques présentent les antigènes captés aux lymphocytes T, via le complexe majeur d'histocompatibilité : il s'agit d'un système de reconnaissance du soi, ce sont des molécules présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes ;
- Étape 3 : activation des lymphocytes T cytotoxiques : ce sont des lymphocytes qui présentent à leur surface des récepteurs pouvant se lier à un complexe complexe majeur d'histocompatibilité - antigène. Cette liaison va les activer et les lymphocytes vont alors pouvoir éliminer la cellule cible ;
- Étape 4 : migration des lymphocytes T cytotoxiques activés vers la périphérie de la tumeur ;
- Étape 5 : pénétration des lymphocytes T cytotoxiques dans le microenvironnement tumoral ;
- Étape 6 : reconnaissance et liaison des lymphocytes T cytotoxiques activés aux cellules tumorales ;
- Étape 7 : destruction des cellules tumorales par apoptose.

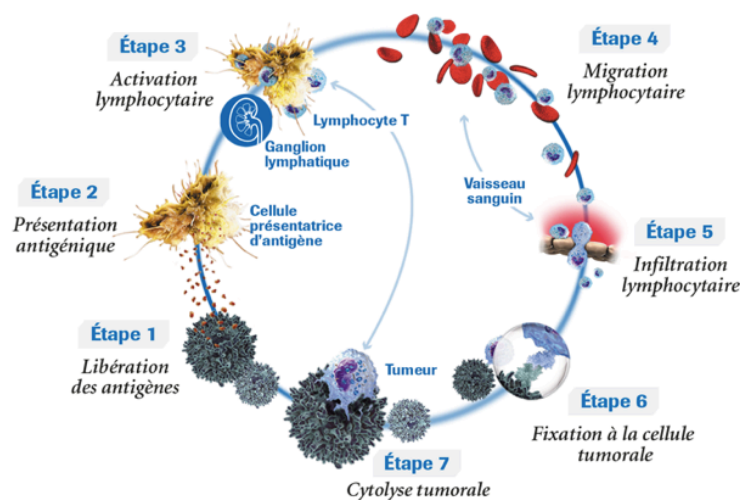


Figure 13. Le cycle immunitaire anti-tumoral (19)

c) *Étude clinique : « Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne diminuent la croissance tumorale mammaire, les métastases multi organes et améliorent la survie. »*

Le cancer du sein est une importante cause de mortalité féminine aux États-Unis. Il a été remarqué une différence significative d'apparition de cancer du sein entre les pays qui ont une alimentation « Western » c'est-à-dire riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 et ceux qui ont une alimentation Asiatique c'est-à-dire riche en oméga 3 (forte consommation de poisson).

L'EPA et le DHA ont une action anti-inflammatoire alors que l'AA est pro-inflammatoire. Le ratio oméga 6/oméga 3 joue un rôle important dans le statut inflammatoire des microenvironnements tissulaires. Ce statut inflammatoire va moduler la croissance tumorale, l'apparition de métastases et l'efficacité des traitements thérapeutiques.

❖ Méthode

Cette étude a été réalisée sur des souris (femelles), âgées de 6 semaines, qui ont été partagées en 2 groupes : le premier groupe a reçu une alimentation riche en oméga 3 (huile de poisson) pendant 16 semaines, alors que le deuxième groupe a eu une alimentation « Western ». Les deux régimes sont isocaloriques et isolipidiques ; ils se différencient par la présence ou pas d'AG oméga 3 à longue chaîne. Au bout de 16 semaines de régime, des cellules tumorales mammaire 4T1 ont été implantées deux fois par semaine chez ces souris. Trente-cinq jours après l'injection de ces cellules, ont été analysés : la croissance de la tumeur, la présence de métastases et globalement la survie de ces deux groupes de souris.

❖ Résultats

Durant cette étude, 100 % des souris du groupe oméga 6 ont développé une tumeur mammaire palpable sur la période expérimentale contre 95% pour le groupe oméga 3.

- Impact de l'alimentation sur l'apparition de la tumeur et la survie des souris

Nous pouvons constater que l'apparition de tumeur palpable est plus rapide pour le groupe oméga 6 (figure 14A), la croissance de la tumeur est beaucoup plus lente pour le groupe oméga 3 (figure 14B et 14D), la tumeur des souris du groupe oméga 3 a un poids plus faible que celle des souris du groupe oméga 6 (figure 14C).

Avant de commencer les deux régimes, les souris avaient le même poids (figure 14Ea), puis lors de l'injection des cellules tumorales (soit 16 semaines après le début du régime), les souris du groupe oméga 3 avaient un poids plus faible que celles du groupe oméga 6 (figure 14Eb). Il en est de même pour le contrôle du poids des souris le jour de l'autopsie figure 14Ec). Enfin, ont été comparé le pourcentage de variation du poids entre le jour de l'injection et le jour de l'autopsie : cette variation est identique pour les deux groupes (figure 14Ee).

De plus, la survie globale des souris nourries avec des omégas 3 16 semaines avant l'injection de cellules tumorales est nettement supérieure à celle des souris ayant eu une alimentation « Western » : 46,5% de survie contre 35,5 % (figure 14Ef).

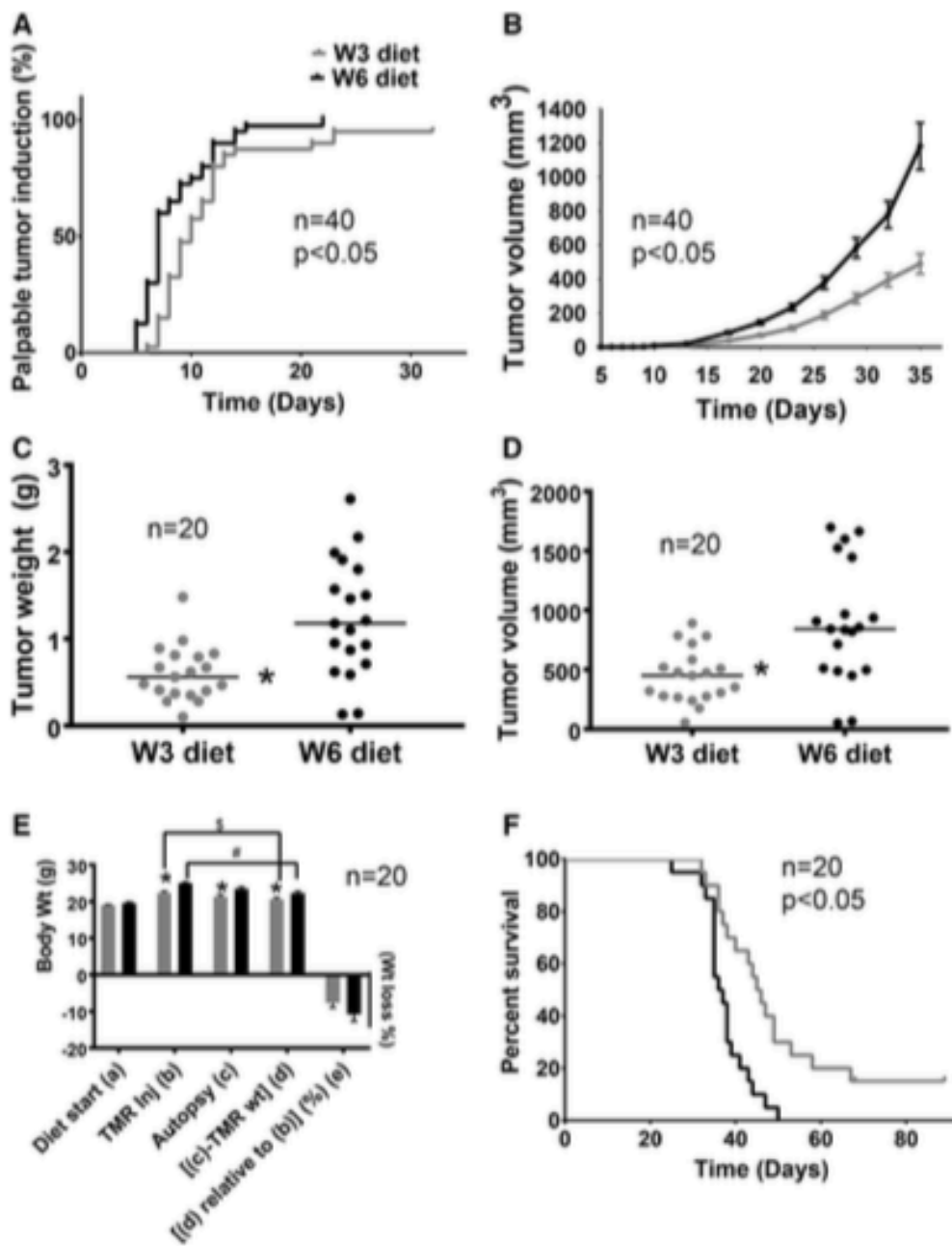


Figure 14. Comparaison entre les 2 groupes de souris l'apparition de la tumeur (A), le volume de la tumeur (B, D), le poids de la tumeur (C), le poids des souris à différents moments de l'expérience (E) et le taux de survie (F). (20)

- Impact de l'alimentation sur les métastases

Trente-cinq jours après l'injection de cellules tumorales, les différents organes ont été analysés dans le but de trouver des métastases.

Au niveau pulmonaire, beaucoup de métastases ont été retrouvées pour les 2 groupes mais dans le groupe oméga 3 le nombre était moins important et les poumons étaient 36% plus légers que les poumons des souris du groupe oméga 6 (figure 15B et C).

Au niveau hépatique, quelques cellules tumorales individuelles ont été retrouvées dans le groupe oméga 3 alors que des macro métastases (supérieures à 2 mm) ont été retrouvées dans le groupe oméga 6 (Figure 15E et F).

Au niveau splénique, les métastases ont été retrouvées dans les deux groupes, mais le poids de la rate était beaucoup plus faible dans le groupe oméga 3 (Figure 15H et I).

Au niveau osseux, une seule souris du groupe oméga 3 a développé une métastase au niveau du fémur contre plusieurs souris pour le groupe oméga 6 (Figure 15K).

En ce qui concerne le cœur, les reins et les ovaires, les métastases ont rarement été rapportées ; ces organes ne sont pas les cibles principales des métastases tumorales mammaires, mais globalement, comme pour les organes vus précédemment, l'apparition de métastases est plus importante pour le groupe oméga 6.

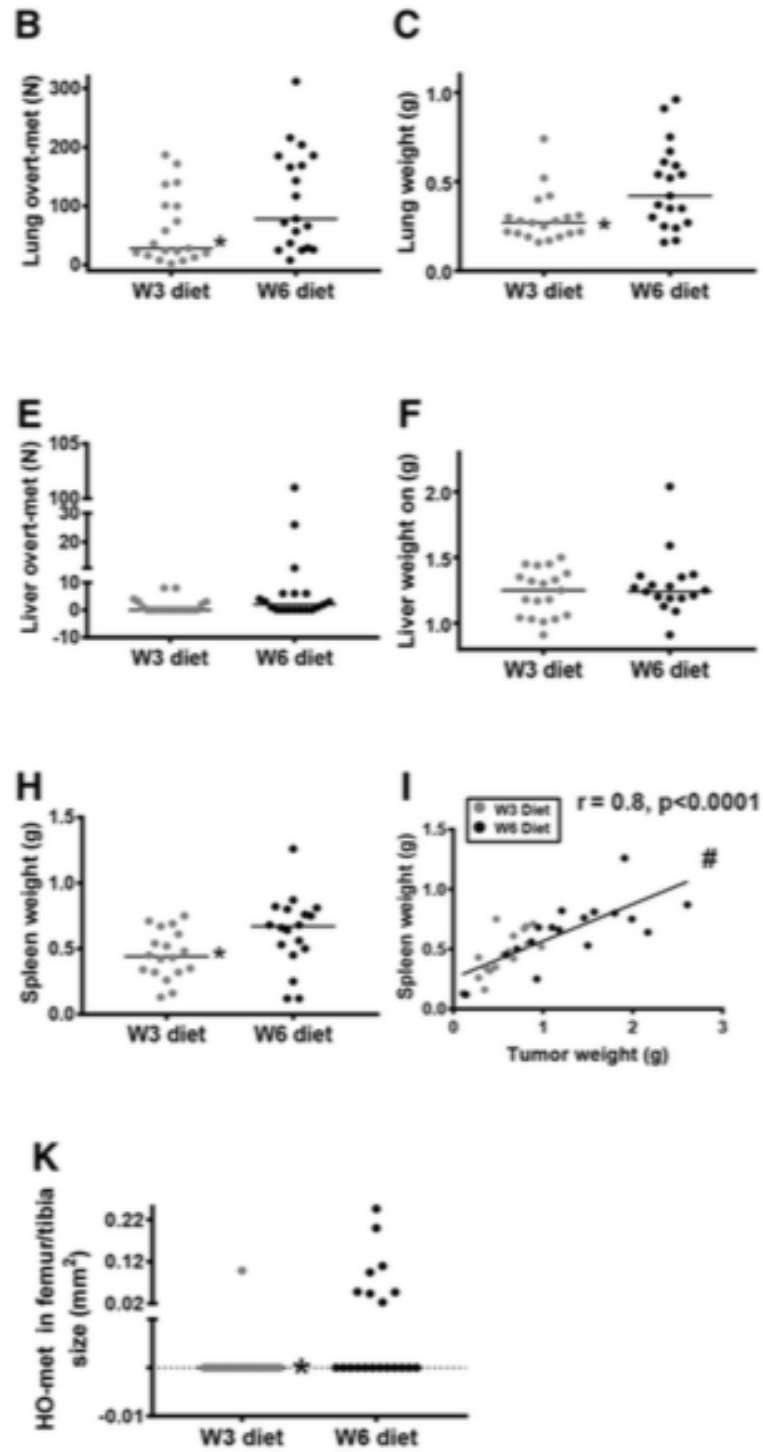


Figure 15. Comparaison des métastases pulmonaires (B et C), hépatiques (E et F), spléniques (H et I) et osseuses (K) des deux groupes de souris. (20)

- Régulation par l'alimentation de la prolifération des cellules tumorales mammaires et de la néovascularisation

Durant cette étude, il a été démontré qu'une alimentation riche en AG oméga 3 16 semaines avant l'injection de cellules tumorales permet de diminuer de 44 % le nombre de cellules tumorales primaires en prolifération (Figure 16).

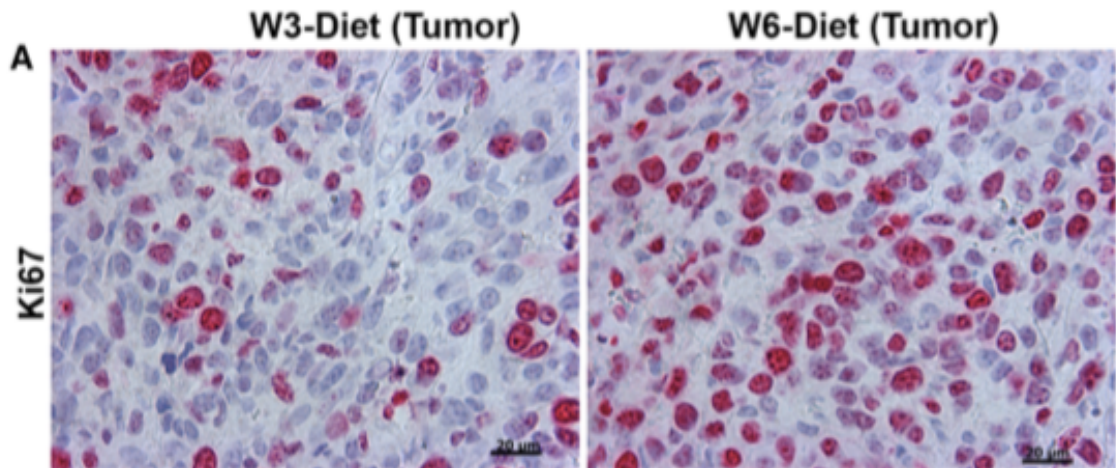


Figure 16. Cellules tumorales en prolifération dans les groupes oméga 3 et oméga 6. (20)

De plus, il a été prouvé que chez le groupe oméga 3, il y a 34% en moins de nouveaux vaisseaux formés, au niveau de la tumeur, que chez le groupe oméga 6 : ces vaisseaux sont petits et ont une taille uniforme pour le premier groupe, alors qu'ils sont gros et irréguliers pour le deuxième groupe (Figure 17).

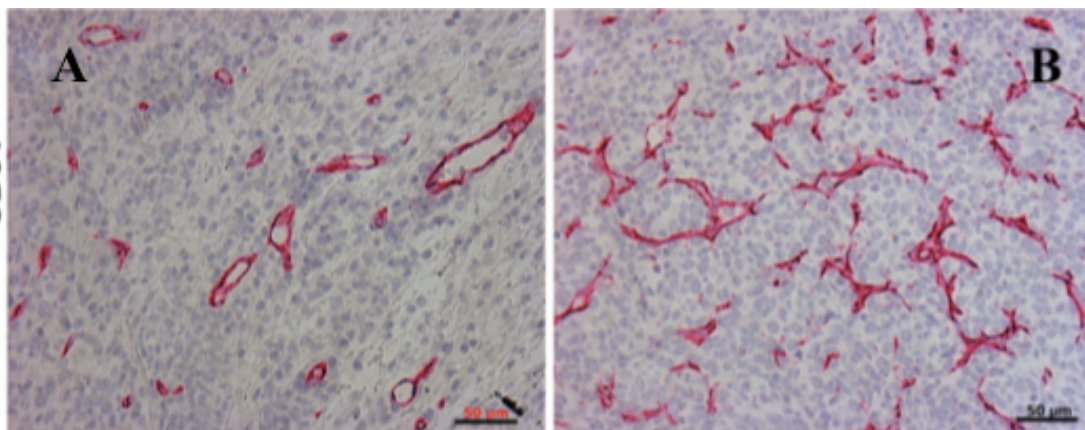


Figure 17. Néovascularisation tumorale chez les souris du groupe oméga 3 (A) et du groupe oméga 6 (B) (20)

○ Régulation de l'inflammation de la tumeur mammaire

Nous pouvons remarquer que dans le groupe oméga 3, il y a :

- 52 % moins de neutrophiles infiltrants la tumeur (Figure 18A et B),
- 49% moins de macrophages infiltrants la tumeur (Figure 18C et D),
- 102% plus de lymphocytes T infiltrants la tumeur (Figure 18 E et F) par rapport aux souris du groupe oméga 6.

De plus, le rapport neutrophile/lymphocytes (NLR) a été étudié : un NLR élevé est associé à une survie plus courte. Ce rapport est diminué de 76% chez le groupe oméga 3 (Figure 18J).

Par ailleurs, ce rapport est :

- Directement corrélé à la taille de la tumeur (Figure 18J),
- Directement corrélé à l'infiltration des macrophages et des neutrophiles,
- Indirectement corrélé à l'infiltration des cellules T (Figure 18G et I),
- Indirectement corrélé avec la néovascularisation.

Ainsi, la différence de microenvironnement tumoral est directement liée à la tumeur, et indirectement liée à l'alimentation. Une alimentation riche en omégas 3 permet de diminuer les cellules inflammatoires et d'augmenter le nombre de lymphocytes T infiltrants et donc de réguler la croissance tumorale.

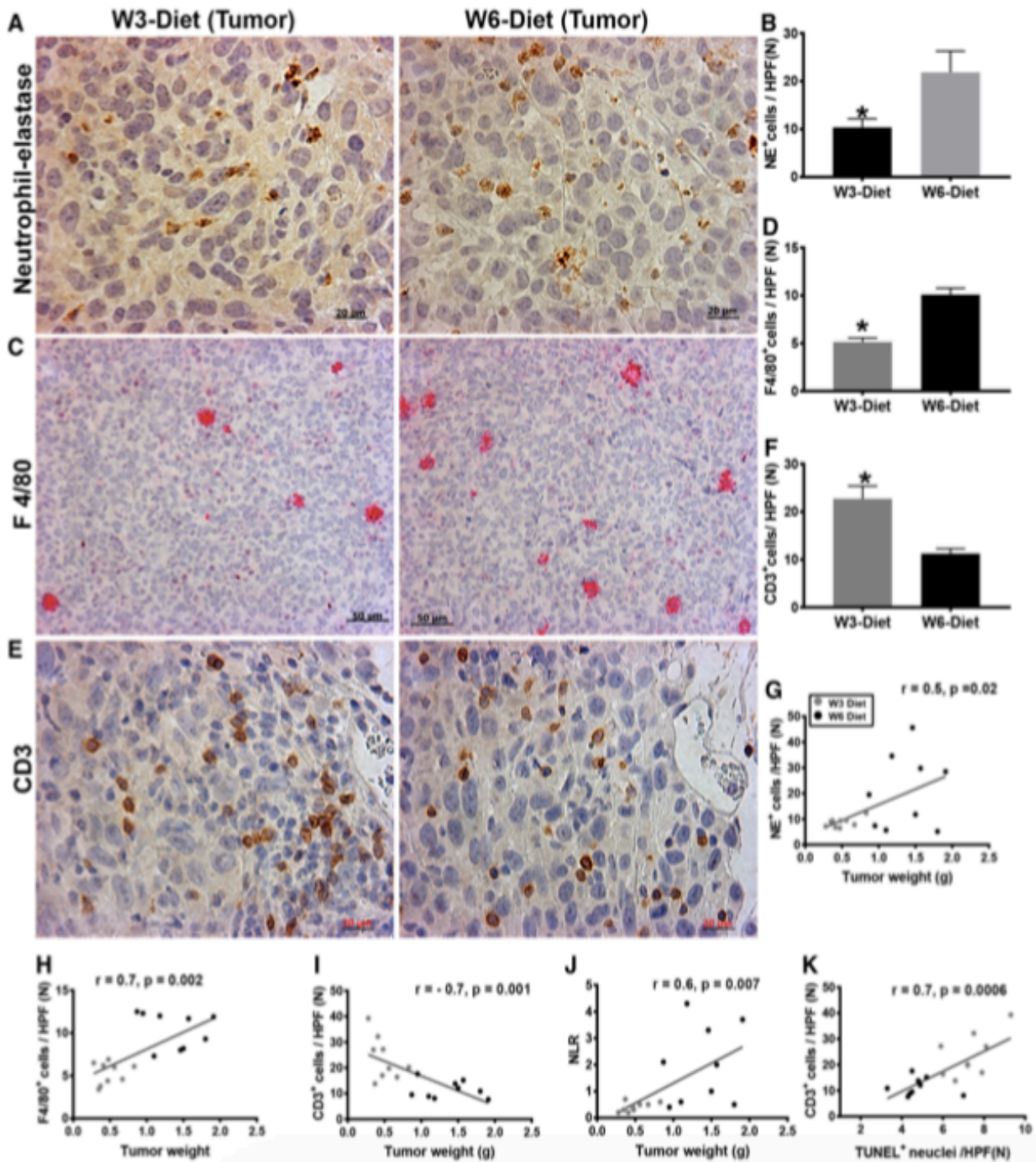


Figure 18. Comparaison entre les 2 groupes de souris de l'infiltration des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes T au niveau de la tumeur (20)

❖ Bilan de l'étude

Au cours de cette étude, il a été démontré que les omégas 3 diminuent significativement l'induction et la croissance de la tumeur mammaire, des métastases et augmentent la survie. De plus, chez les souris du groupe oméga 6, les tumeurs se sont développées plus rapidement et il y avait un nombre plus important de métastases. En effet, il s'agit d'une tumeur agressive, qui entraîne des métastases surtout pulmonaires, hépatiques, osseuses et spléniques. Il existe une corrélation directe entre le poids des poumons, les métastases pulmonaires et la taille de la tumeur : une croissance tumorale plus lente permet d'avoir moins de métastases pulmonaires. Au niveau hépatique, le groupe oméga 3 présentait une diminution de 35% du nombre de métastases.

Par ailleurs, le moment de la consommation des omégas 3 peut jouer un rôle crucial dans la tumorigenèse mammaire. Dans cette étude, le régime a été commencé plus tôt que l'injection de cellules tumorales : ces omégas 3 ont un rôle prophylactique potentiel dans le contrôle de la croissance tumorale et les métastases en modulant le microenvironnement tumoral.

D'autre part, pour le groupe de souris ayant reçu les omégas 3, dans le microenvironnement, il a été démontré un nombre significativement plus faible de cellules tumorales en prolifération, un grand nombre de cellules tumorales apoptotiques et une néovascularisation moins importante. L'induction de l'apoptose des cellules tumorales joue un rôle important dans le traitement du cancer et représente une cible pour de nombreuses stratégies de traitement. Comme les omégas 3 semblent provoquer une cytotoxicité sélective vis-à-vis des cellules cancéreuses, de nombreuses études ont évalué le rôle des AGPI ω -3 en tant qu'adjuvant thérapeutique afin d'améliorer l'efficacité et la tolérabilité des médicaments traditionnels anticancéreux.

Enfin, la présence de lymphocytes T infiltrants les tumeurs a été associée à un meilleur pronostic et à une meilleure réponse aux traitements cytotoxiques. En revanche, la présence de neutrophiles peut inhiber l'immunité en supprimant l'activité cytotoxique des lymphocytes T et est associée à un mauvais pronostic dans le cancer. La NLR du sang est révélatrice d'une inflammation systémique. La découverte d'un plus grand nombre de cellules T et de moins de neutrophiles dans les tumeurs de souris nourries avec un régime alimentaire riche en oméga 3 et une corrélation directe entre la NLR et la taille de la tumeur, indique que les omégas 3 à

longue chaîne ont un rôle dans la suppression de la croissance tumorale en diminuant l'inflammation supportant la tumeur. De plus, ces résultats confirment également le rôle potentiel de ces derniers en tant qu'adjuvant pour améliorer les traitements de la tumeur.

4. Effets sur la grossesse et l'allaitement

a) Généralités

La grossesse ou gestation est l'état d'une femme enceinte, c'est-à-dire portant un embryon ou un fœtus humain, au sein de l'utérus. Pour qu'une grossesse se déroule correctement, la qualité nutritionnelle de la mère est très importante. En effet, un apport suffisant en micro et macronutriments permet de couvrir les besoins nutritionnels de la mère et du fœtus et ainsi un développement correct de ce dernier.

Les graisses sont essentielles pour le développement des organes et du cerveau du fœtus, c'est pourquoi il n'y a aucune raison de restreindre les apports en lipides pendant la grossesse. Parmi les lipides, les omégas 3 et omégas 6 sont à prendre en compte. Les omégas 3 sont nécessaires au développement cérébral du fœtus et permettent aussi de prévenir la dépression maternelle du post partum. Selon l'ANSES, pendant la grossesse et l'allaitement, une femme a besoin de 250 mg de DHA et d'EPA par jour (Tableau 2).

	Femme enceinte	Femme allaitante
Acide linoléique	4,0 %	4,0 %
Acide α-linoléique	1,0 %	1,0 %
Acide docosahexaénoïque	250 mg	250 mg
EPA+DHA	500 mg	500 mg

Tableau 2. Recommandations en AGPI pour la femme enceinte consommant 2050 kcal et la femme allaitante consommant 2250 kcal par jour (71)

b) *Effet des omégas 3 sur la grossesse*

Les AG oméga 3 ont des effets bénéfiques pour la future maman et le fœtus. En effet, plusieurs études ont démontré que ces AG :

- Limitent le risque de prématurité,
- Permettent le développement cérébral du fœtus,
- Diminuent le stress de la maman.

i Essai clinique : « Consommation de poisson, acides gras érythrocytaires et naissance prématurée. »

Le but de cette étude est d'estimer le lien entre la consommation de poisson, les AGPI à longue chaîne oméga-3 érythrocytaires et la prématurité dans une cohorte à haut risque.

❖ Méthode

Cette étude a été réalisée sur 852 femmes enceintes ayant déjà accouchées prématurément : leur consommation de poisson avant la 22^e semaine de grossesse a été évaluée par un questionnaire et les AG érythrocytaires ont été mesurés lors de l'inscription. Une naissance à moins de 37 semaines de gestation est considérée comme prématurée. Entre la 16^{ème} et 21^{ème} semaine de grossesse, 434 de ces femmes ont reçu une supplémentation quotidienne de 1 200 mg d'EPA et de 800 mg de DHA et 418 ont eu des placebos ; celle-ci s'est poursuivie jusqu'à la 36^{ème} semaine voire jusqu'à l'accouchement pour certaines. Un questionnaire sur leur fréquence de consommation de poisson a été réalisé. Les options de réponse pour la fréquence de consommation étaient : jamais ou moins d'une portion par mois, une à trois portions par mois, une portion par semaine, deux à quatre portions par semaine, cinq à six portions par semaine, une portion par jour, deux à trois portions par jour, quatre à cinq portions par jour et six portions ou plus par jour.

De plus, avant l'administration des médicaments, un prélèvement sanguin a été effectué. Les érythrocytes ont été séparés du plasma et envoyé au laboratoire pour analyser les AG érythrocytaires.

Les mesures érythrocytaires se sont faites par ce calcul :

$$\text{AG érythrocytaire} = (\text{Somme des AG oméga 3 soit EPA+DHA}) / (\text{Somme des AG oméga 6 soit LA+AA})$$

❖ *Résultats*

Au total, 253 femmes (29,7%) ont déclaré ne consommer du poisson jamais ou moins d'une fois par mois ; 524 (61,5%) ont consommé une à trois portions par semaine et 75 (8,8%) ont consommé du poisson plus de trois fois par semaine. L'association entre la consommation de poisson et les caractéristiques de la population étudiée est présentée dans le tableau 3.

Les femmes afro-américaines et hispaniques mangeaient du poisson plus fréquemment que les femmes non afro-américaines et non hispaniques, respectivement.

Characteristic	n	Fish Consumption (Servings)			P
		Less Than One per mo	One Half to Three per wk	More Than Three per wk	
Treatment					.60
Omega-3	434	28.6	63.1	8.3	
Placebo	418	30.9	59.8	9.3	
Smoking					.24
Yes	136	35.3	55.2	9.6	
No	716	28.6	62.7	8.7	
Education (y)					.06
Less than 12	164	26.2	62.2	11.6	
12	237	28.3	59.9	11.8	
More than 12	451	31.7	62.1	6.2	
Race or ethnicity					<.001
African American	288	20.1	67.0	12.9	
Other	563	34.6	58.6	6.8	
Hispanic ethnicity					.014
Yes	121	22.3	62.8	14.9	
No	730	31.0	61.2	7.8	
Age (y)		27.1±5.6	28.0±5.6	27.3±5.7	.09
Body mass index (kg/m ²)		25.9±7.0	26.9±6.8	26.9±7.3	.10
Number of previous spontaneous preterm births		1.4±0.7	1.4±0.7	1.4±0.7	.96
Gestation of most severe previous preterm birth (wk)		30.0±4.7	30.2±4.7	29.5±5.1	.48

Data are % or mean±standard deviation unless otherwise specified.

Tableau 3. Consommation de poisson selon certaines caractéristiques (72)

Ainsi, une naissance prématurée s'est produite chez 48,6% des 253 femmes qui mangeaient du poisson une fois par mois ou moins, selon les rapports déclarés entre 16 et 21 semaines de gestation, contre 35,9% des 599 femmes qui mangeaient du poisson plus souvent.

Par ailleurs, les valeurs initiales des acides gras érythrocytaires étaient disponibles pour 701 (82,3%) des 852 femmes. Le pourcentage moyen d'AG oméga-3 dans les globules rouges, en pourcentage de tous les acides gras, était de 3,55% chez les femmes sous suppléments d'oméga-3 et de 3,73% chez les femmes sous placebo. Les AG érythrocytaires ont été analysés en quartiles. Le tableau 4 montre l'association entre les quartiles de DHA érythrocytaire et d'EPA et la naissance prématurée. Les femmes du quartile inférieur avaient un risque accru de naissance prématurée (47,2%) par rapport aux femmes des trois quartiles les plus élevés combinés (38,1%). Le DHA érythrocytaire et les taux d'EPA étaient en corrélation faible mais significative avec la fréquence rapportée de la consommation de poisson. En effet, les femmes du quartile inférieur étaient plus susceptibles de déclarer consommer du poisson jamais ou moins d'une fois par mois (40,3%) que les femmes des trois quartiles supérieurs (26,3%). Lorsque l'apport réel en oméga-3 était estimé, la corrélation entre l'apport en oméga-3 et le DHA érythrocytaire et l'EPA était essentiellement identique.

	Quartile of Docosahexaenoic Acid Plus Eicosapentaenoic Acid				P [‡]
	1 (n=176)	2 (n=175)	3 (n=175)	4 (n=175)	
Total fatty acids (%)	<3.052	3.052–3.719	3.723–4.426	>4.426	
Preterm births [n (%)]	83 (47.2%)	61 (34.9%)	76 (43.4%)	63 (36.0%)	.054
Adjusted odds ratio (95% CI)	1.00	0.59 (0.37–0.94)	0.84 (0.53–1.32)	0.71 (0.45–1.15)	.14

CI, confidence interval.

Quartile 1 is the lowest; quartile 4 is the highest.

* Adjusted for study center, number of previous preterm births, gestation of earliest previous spontaneous preterm birth, receipt of omega-3 compared with placebo supplement, smoking, age, education, body mass index, and ethnicity.

† Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, as percentage of total erythrocyte fatty acids.

‡ P value for whether percentage preterm birth differs by erythrocyte docosahexaenoic acid plus eicosapentaenoic acid, or for whether addition of erythrocyte docosahexaenoic acid plus eicosapentaenoic acid significantly improves the adjusted model.

Tableau 4. Probabilité de naissance prématurée par quartiles de DHA et d'EPA érythrocytaire (72)

❖ Bilan de l'étude

À la suite de cette étude, nous pouvons conclure que chez les femmes enceintes ayant déjà accouchées prématurément, le risque d'accouchement prématuré est plus important pour celles qui ont une faible consommation de poissons par rapport à celles qui en consomment 2 à 3 fois par semaine.

ii Essai clinique : « Le déséquilibre alimentaire maternel entre les acides gras polyinsaturés oméga-6 et oméga-3 altère le développement du néocortex via les métabolites époxy »

Cette étude a été réalisée par l'université de Tohoku au Japon, sur des souris femelles vierges. Le but de celle-ci est de démontrer qu'un régime riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 (proche de notre régime occidental actuelle) de la future mère aura des répercussions sur le fœtus notamment au niveau cérébral.

Le cerveau des mammifères contient un nombre extrêmement élevé de neurones et de cellules gliales, tous deux issus de cellules souches neurales embryonnaires (CSN). Aux stades précoces du développement, les CSN donnent principalement naissance à des neurones. Au contraire, aux stades tardifs du développement, les CSN donnent principalement naissance à des astrocytes (cellules gliales du système nerveux central), le pic étant atteint juste après la naissance. Ainsi, une transition du destin neurogène à gliogénique se produit dans les CSN, et cette transition a été examinée chez la souris. La plupart des neurones et des astrocytes constituant le système nerveux adulte sont issus des CSN, ce qui reflète le rôle important de ces cellules dans le développement et le fonctionnement du cerveau à l'âge adulte.

La neurogenèse cérébrale étant en grande partie achevée lors de la période embryonnaire, une mauvaise nutrition maternelle pourrait altérer cette neurogenèse et ainsi entraîner des anomalies fonctionnelles persistantes chez la progéniture. Une consommation maternelle importante d'oméga 6 et faible d'oméga 3 altère la formation de la couche neuronale du néocortex chez la progéniture. Ces anomalies sont dues à une transition précoce du destin neurogène à gliogène des CSN.

L'ARA et le DHA sont les principaux AGPI de la substance grise du cerveau. Le rapport $\omega 6/\omega 3$ est très important. En effet, le rapport idéal serait un apport de 4 oméga 6 pour 1 oméga 3, mais dans de nombreux pays ce rapport est proche de 25.

❖ Méthode

Cette étude a été réalisée sur des souris femelles vierges : elles ont été divisées en deux groupes. Le premier groupe étant le groupe témoin a reçu une alimentation contenant 3,1% de LA et 1,2% d'ALA. Le deuxième groupe a reçu une alimentation riche en oméga 6 (11,8% de LA) et pauvre en oméga 3 (0,3% d'ALA). Ces souris ont été nourries par ces deux types de régimes 2 semaines avant l'accouplement, pendant toute la gestation et jusqu'aux 10 premiers jours de lactation.

Ainsi, les AG du cerveau de la progéniture ont été analysés. Une première quantification complète des métabolites lipidiques dans le cerveau en développement a été réalisée, et les métabolites époxy (métabolite du DHA) ont été identifiés comme régulateurs du destin des CSN.

De plus, des tests comportementaux ont été réalisés sur les souris âgées de 13 à 15 semaines. Ces tests ont été effectués sur des cycles de lumière différents. Chaque souris a été placée dans une zone centrale et leur trajectoire a été explorée.

❖ Résultats

L'analyse des AGPI dans le cerveau de la progéniture dont la mère a eu une alimentation riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 montre :

- Le régime n'affecte pas les niveaux d'AGS totaux (figure 19A), d'acide palmitique (figure 19B), d'acide stéarique (figure 19C), d'AGMI totaux (figure 19D) ou d'acide oléique (figure 19E) ;
- Le régime augmente les taux d'AGPI ω 6 totaux (figure 19F), d'ARA (figure 19H), d'acide docosapentaénoïque (figure 19I), mais pas de LA (figure 19G) ;
- En revanche, ce régime diminue les taux d'AGPI ω 3 totaux (figure 19J), de DHA (figure 19M), mais pas d'ALA (figure 19K) ni d'EPA (figure 19L).

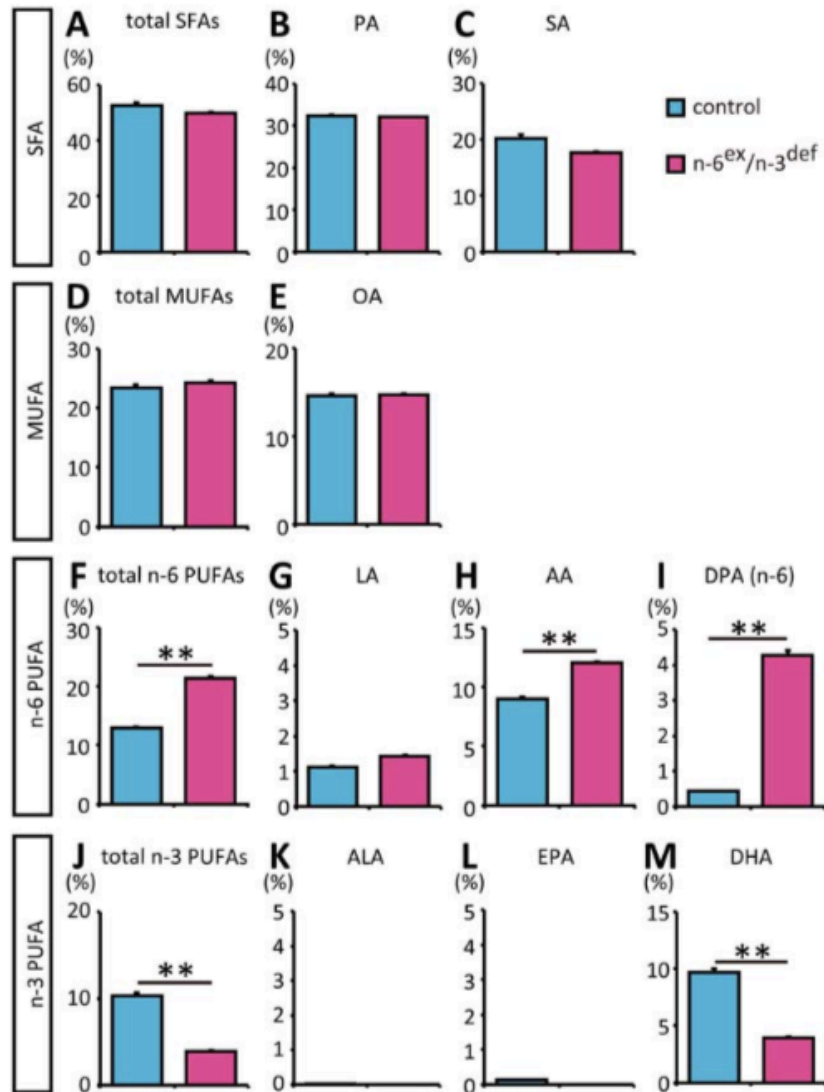


Figure 19. Comparaisons des taux d'AGPI dans le cerveau de progénitures dont les mères ont eu une alimentation riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 (graphiques roses) avec ceux de progénitures dont les mères appartenaient au groupe témoin (graphiques bleus)

(73)

Nous pouvons donc en conclure que l'ingestion maternelle d'une forte quantité d' $\omega 6$ et d'une faible quantité d' $\omega 3$ durant la grossesse a entraîné un déséquilibre des AGPI $\omega 6$ et $\omega 3$ dans le cerveau du fœtus, et ce déséquilibre persiste pendant la période post natale.

Par ailleurs, les conséquences du déséquilibre $\omega 6/\omega 3$ sur le développement ont été étudiées, par l'examen du développement néocortical des souris du groupe contrôle. De plus, la structure du néocortex a été étudiée par l'intermédiaire de différents biomarqueurs. Ainsi, il a été démontré :

- Au niveau préfrontal :
 - Le néocortex est considérablement plus mince chez ces souris (Figure 20A) ;
 - Le nombre total de CSN n'est pas affecté par ce déséquilibre $\omega 6/\omega 3$ (Figure 20B) ;
 - La couche neuronale immature de tubuline et la couche neuronale mature Tbr1 est plus mince chez la progéniture (Figure 20C et D), ce qui montre que ce déséquilibre entrave le développement de la couche neuronale dans le cortex préfrontal des enfants.

- Au niveau du cortex moyen :
 - Il n'y a pas d'effet sur l'épaisseur total du cortex, ni sur le nombre total de CSN, ni sur la couche neuronale de tubuline (figures 20 E, F, G) ;
 - La couche neuronale Tbr1 est plus mince chez la progéniture (Figure 20H).

- Au niveau du cortex caudal :
 - Il n'y a aucun effet significatif, ceci est probablement dû au fait que le développement de ce cortex est beaucoup plus lent que les 2 précédents (Figures 20I à L).

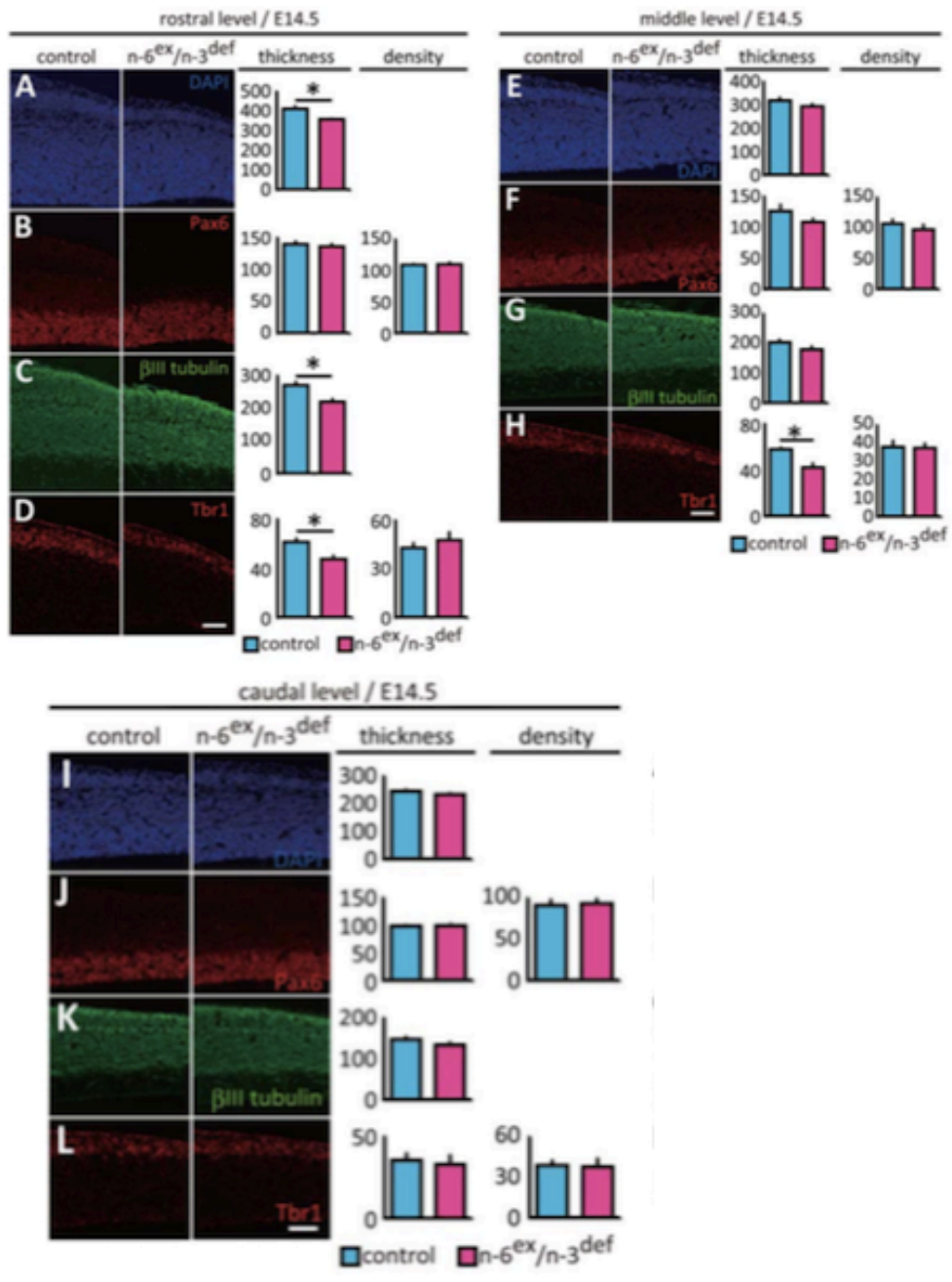


Figure 20. Comparisons de la structure du cerveau des progénitures dont les mères ont eu une alimentation riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 (graphiques roses) avec ceux de progénitures dont les mères appartenaient au groupe témoin (graphiques bleus) (73)

D'autre part, les conséquences du déséquilibre n-6/n-3 ont été réévaluées avec une approche génétique. Les souris sauvages (WT) ne peuvent pas convertir les AGPI n-6 en AGPI n-3 alors que les souris transgéniques Fat-1 le peuvent. Le gène Fat-1 est un orthologue du gène de drosophile, qui code pour un suppresseur de tumeur essentiel au contrôle de la prolifération cellulaire au cours du développement de cet insecte. (21) Ainsi, les souris Fat-1 peuvent modifier directement leur rapport n-6/n-3, quel que soit leur régime alimentaire.

Tout d'abord, pour caractériser la composition en acides gras, les souris femelles Fat-1 ont été nourries, soit au régime témoin, soit au régime contrôle, puis leur progéniture ont été analysées. Il a été constaté que le cerveau de la progéniture des souris Fat-1 nourries au régime contrôle riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 avait des taux de AGPI n-6 et n-3 similaires à ceux de la progéniture des souris sauvages nourries au régime témoin. En revanche, le cerveau de la progéniture de souris Fat-1 nourries au régime de contrôle avait des niveaux réduits d'AGPI n-6 et des taux élevés d'AGPI n-3. Il a été constaté que les couches de DAPI, Pax6, tubuline1 et Tbr11 étaient normales dans la progéniture des souris Fat-1 ayant reçu régime contrôle (Figure 21A'– L').

Par ailleurs, aucune différence histologique n'a été trouvée entre les deux groupes (c'est-à-dire entre la progéniture des souris sauvages nourries avec le régime de contrôle et les souris Fat-1 nourries avec le régime contrôle (Figure 21A'– L')). Ces résultats suggèrent que l'altération du développement de la couche neuronale chez les souris recevant le régime contrôle a été provoquée par une modification du rapport n-6/ n-3.

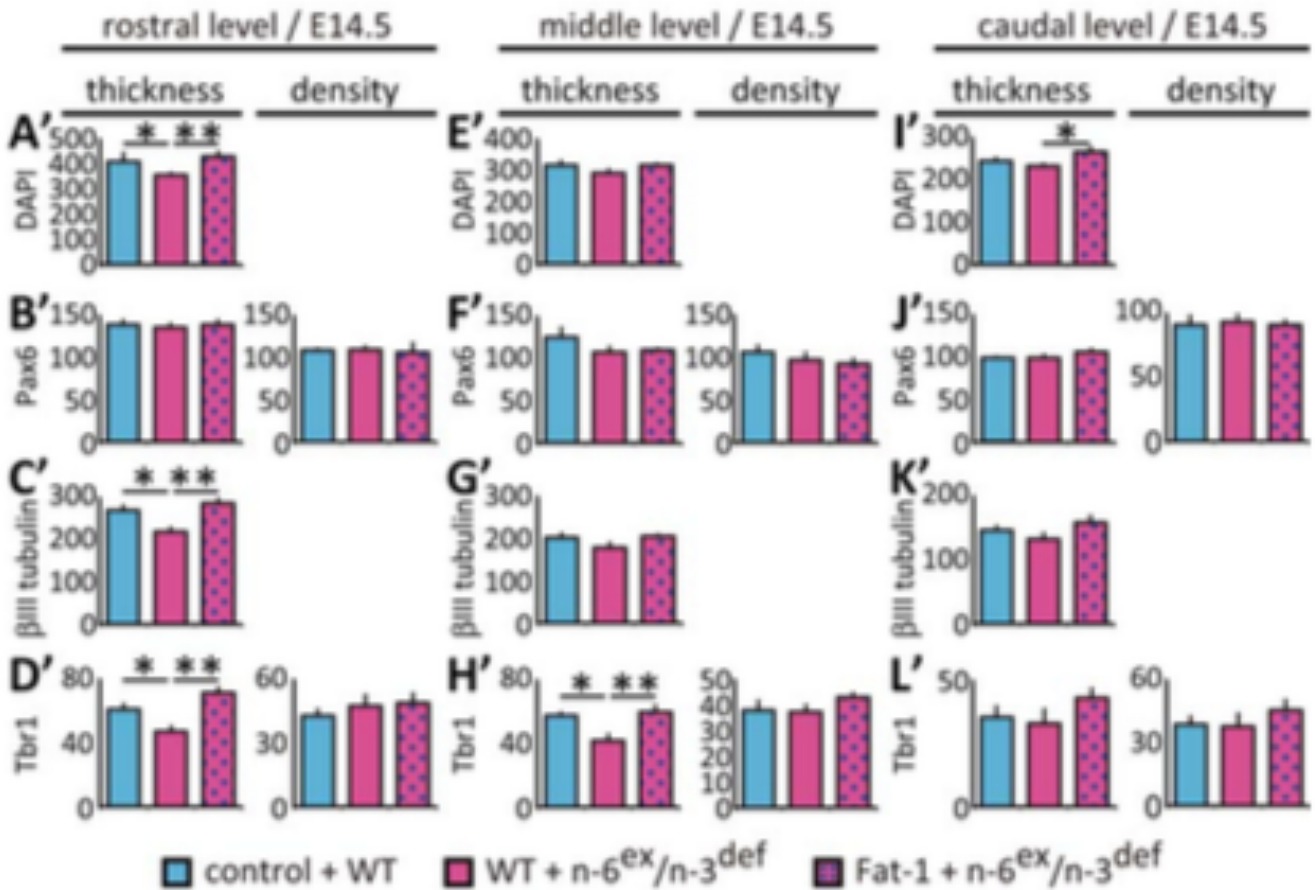


Figure 21. Comparaison de la structure du cerveau de progénitures de mères sauvages et celles de progénitures de mère transgéniques Fat-1 (73)

Ensuite, cette équipe a réalisé le dosage de la neurosphère de ces souris. Les chercheurs ont remarqué que les cellules dérivées des CSN contrôles contenaient moins de neurones de la tubuline bIII (Figure 22). Par conséquent, ils ont supposé que le déséquilibre n-6/n-3 dans le régime alimentaire de la mère entraînait une inhibition de la différenciation neuronale des CSN chez la progéniture. Cette découverte laisse supposer que la transition de neuro à gliogénique des CSN est accélérée dans le cerveau en développement des souriceaux dont la mère a eu une alimentation riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3.

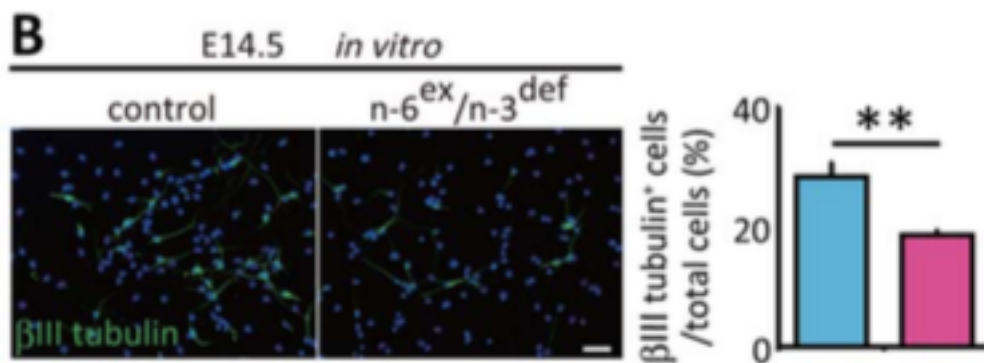


Figure 22. Comparaison de la quantité de neurones chez les souriceaux du groupe témoin (bleu) et du groupe contrôle (rose) (73)

D'autre part, les chercheurs ont essayé de déterminer par quels mécanismes moléculaires ont lieu le changement précoce des CSN en cellules gliogéniques. Les AGPI oméga 3 et oméga 6 peuvent être métabolisés en divers médiateurs lipidiques dotés de puissantes propriétés bioactives. Certains de ces médiateurs, notamment les PG et les LT, peuvent réguler la prolifération et la différenciation CSN. Le profil des médiateurs lipidiques a été étudié, et les médiateurs de l'ARA, de l'EPA ou du DHA ont été sélectionnés. Sept médiateurs lipidiques ont été identifiés. Étonnamment, six de ces sept médiateurs lipidiques sont des métabolites époxy de l'ARA ou de DHA et sont produits par la même voie métabolique. Parmi ces six, quatre d'entre sont des acides époxyéicosatriénoïques (EET) et deux sont des acides époxydocosapentaénoïques (EpDPE). Le septième médiateur, l'acide 12-hydroxyeicosatétraénoïque (12-HETE), est un métabolite hydroxyle de l'ARA ; cependant, le niveau de 12-HETE a diminué dans les échantillons contrôle (Figure 23). Il a donc été supposé que le régime maternel riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 augmente les niveaux d'EET et diminue les niveaux d'EpDPE chez les enfants, et que l'un ou les deux de ces effets favorisent la transition gliogénique des CSN dans le cerveau de la progéniture en développement.

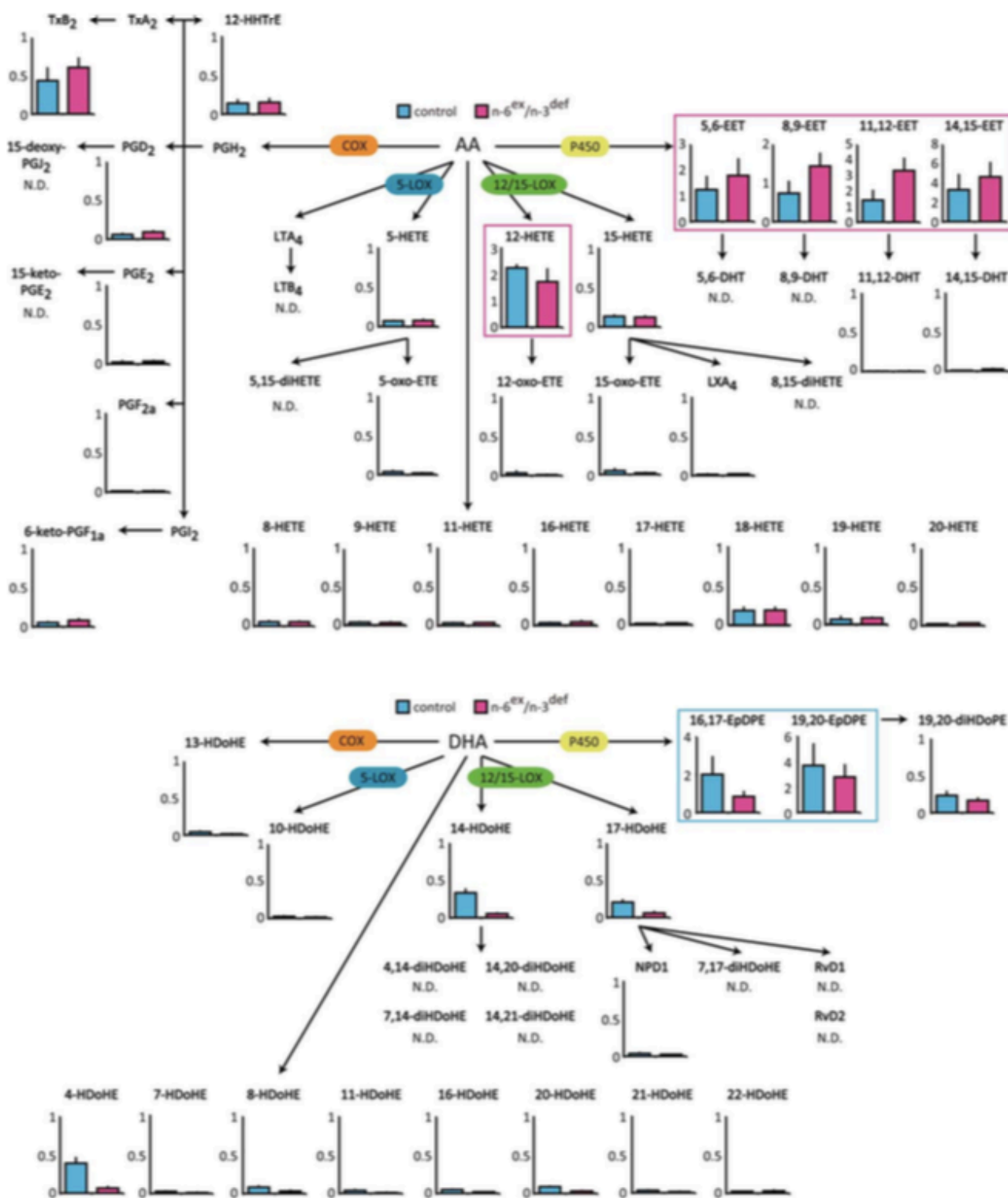


Figure 23. Comparaison des taux de médiateurs lipidiques de l'ARA et du DHA dans les cerveaux des souris des groupes contrôle et témoin (73)

Enfin, l'effet de ces métabolites époxydiques sur la transition du destin gliogénique des CSN a été examiné, à l'aide du dosage de la neurosphère. L'analyse a été centrée sur 16,17-EpDPE et 11,12-EET, car ces deux métabolites différaient le plus fortement entre les échantillons témoin et contrôle (plus précisément 16,17-EpDPE et 11,12-EET ont connu respectivement la plus forte diminution et la plus forte augmentation) (figure 24). L'utilisation de 16,17-EpDPE ou de 11,12-EET à une concentration finale de 10^{-5} M a inhibé la formation de neurosphères, ce qui a incité les chercheurs à mesurer leurs effets à des concentrations inférieures allant de 10^{-8} M à 10^{-6} M. À 10^{-8} M, 16,17-EpDPE ont augmenté le nombre relatif de neurones à tubuline bIII. En revanche, la 11,12-EET à 10^{-6} M a diminué la proportion de neurones de la tubuline BIII et augmenté la proportion d'astrocytes. Ces résultats suggèrent que de faibles niveaux de 16,17-EpDPE déterminent le potentiel neurogène des CSN, alors que des taux élevés de 11,12-EET stimulent la transition en astrocyte des CSN.

❖ *Bilan de l'étude*

Durant cette étude, nous avons pu constater que l'alimentation des souris gravides suivant un régime riche en oméga 6 et pauvre en oméga 3 entraîne une altération de la formation de la couche neuronale dans le néocortex de la progéniture, et cet effet est dû à une transition gliogénique précoce des CSN dans le cerveau.

En outre, les analyses ont révélé que le rapport des métabolites époxy n-6/n-3 était altéré de manière significative dans le cerveau embryonnaire et que ces modifications affectaient les propriétés gliogéniques des CSN. Ainsi, ces données ne peuvent exclure le rôle in vivo d'autres métabolites dans la régulation du devenir des CSN.

Enfin, cette étude nous prouve que la qualité nutritionnelle de la mère est très importante durant la grossesse.

iii Essai clinique : « Association entre la supplémentation en acides gras et le stress prénatal chez les Afro-Américains : un essai contrôlé randomisé. »

Le but de cette étude est d'étudier le lien entre la supplémentation en DHA, le stress perçu et la réponse du cortisol face au stress pendant la grossesse, chez des femmes afro-américaines à faibles revenus. En effet, plusieurs études ont prouvé qu'il existe un lien entre le stress de la mère pendant la grossesse et des perturbations de l'attention de l'enfant, un déficit d'apprentissage, des troubles du comportement tel que de l'anxiété. Ce stress prénatal entraîne, à long terme, des altérations du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez l'enfant.

Le niveau socioéconomique joue un rôle important : les femmes, durant leur grossesse, qui ont de faibles revenus et qui vivent dans des milieux défavorisés présentent un risque élevé de conséquences néfastes pour le fœtus.

❖ Méthode

Cette étude a été réalisée entre 2010 et 2012, aux États-Unis, sur 64 femmes âgées de 20 à 30 ans, d'origine afro-américaines et entre 16 et 21 semaines de gestation. Elles ont été divisées en deux groupes : le premier groupe a reçu 450 mg de DHA et 90 mg d'EPA par jour, alors que le deuxième groupe a reçu un placebo.

La réponse du cortisol à un facteur de stress social a été mesurée au début de l'essai, à 24 et 30 semaines de gestation. Les participantes ont rempli des questionnaires portant sur les événements de la vie stressante, le stress ressenti et les symptômes de la dépression au début de la grossesse et après 24 et 30 semaines de gestation. Trois fois par semaine, les patientes ont été contactées afin de savoir l'heure à laquelle le supplément était pris et pour avoir des données sur la perception du goût et les effets secondaires gastro-intestinaux susceptibles de modifier l'observance.

Différentes évaluations ont été réalisées :

- Les symptômes de la dépression ont été évalués à l'aide de l'échelle de dépression postnatale d'Édimbourg : une mesure en 10 items conçue pour évaluer la dépression prénatale et postnatale sans confondre la dépression avec les symptômes somatiques de la grossesse.
- L'échelle de stress perçu est une échelle à 14 éléments conçue pour déterminer quelles sont les situations de la vie jugées stressantes.
- Le test de stress social de Trèves a été utilisé comme facteur de stress psychologique. La procédure du test de stress social de Trèves comprend un temps de préparation de 2 minutes suivi d'un discours de 5 minutes (comme s'il s'agissait d'un entretien d'embauche), puis d'une tâche de calcul mental de 5 minutes. Les deux dernières tâches sont effectuées devant une caméra vidéo et un public. Le test de stress social de Trèves révèle généralement des différences individuelles dans la réactivité au cortisol, même pendant la grossesse.
- L'échelle des circonstances de la vie difficile est évaluée par 28 questions fermées (réponses attendues sont oui ou non) concernant les conditions difficiles à la maison ou au travail (ex : difficultés financières, problèmes de logements...)
- La salive a été collectée à trois moments différents (au début de l'essai, à 24 et 30 semaines de gestation) : tous les échantillons de chaque participant ont été analysés dans le même lot afin de minimiser la variabilité et analysés avec des réactifs du même lot.

❖ Résultats

Parmi les 64 femmes participantes, seules 47 (73,4%) ont assisté aux trois sessions. Des statistiques descriptives sont présentées dans le tableau 5 pour la dépression, les événements négatifs de la vie et le stress perçu au début de l'essai, à 24 et 30 semaines de gestation. Les données recueillies auprès de tous les participants, y compris ceux qui se sont retirés, sont incluses dans les analyses.

Self-Report Measures	Baseline			24 Weeks of Gestation			30 Weeks of Gestation		
	Total (N=63)	Active (n=20)	Placebo (n=43)	Total (N=53)	Active (n=35)	Placebo (n=18)	Total (N=51)	Active (n=34)	Placebo (n=17)
Depression	12.97±4.9	13.05±5.3	12.80±4.2	12.92±4.8	13.3±5.1	12.11±4.1	11.86±4.9	12.12±4.8	11.35±5.1
Negative events	5.03±3.4	5.16±3.4	4.75±3.6	4.08±3.5	4.57±3.9	3.11±2.4	3.80±0.5	3.91±0.6	3.59±0.9
Perceived stress	28.16±2.4	27.77±2.2	29.00±2.7	27.94±3.0	28.06±3.5	27.72±2.0	28.08±3.4	27.47±3.4	29.29±3.1

Data are mean±standard deviation.

Tableau 5. Statistiques de femmes ayant eu une dépression, des événements négatifs et du stress au début de la gestation, à 24 semaines et à 30 semaines (74)

Nous pouvons remarquer qu'au début de l'essai et à 24 semaine de gestation il n'y a aucune différence significative entre chacun des groupes, pour les 3 critères. En revanche, à 30 semaines de gestation, le stress perçu est largement inférieur dans le groupe contrôle par rapport au groupe placebo (Figure 24).

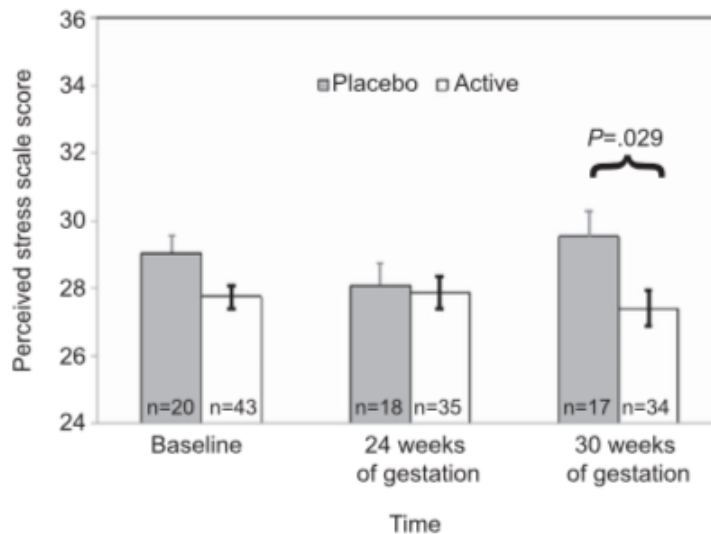


Figure 24. Effets de la supplémentation en oméga 3 sur le score de stress perçu (74)

Par ailleurs, les taux de cortisol avant et après (20 et 45 minutes) le test de stress social de Trèves ont été étudiés. Chez les femmes ayant reçu le placebo, il y a une importante baisse du taux de cortisol juste après le test, puis une stabilisation à partir de 20 minutes. Au contraire, chez les femmes du groupe contrôle, il y a une augmentation du taux de cortisol juste après le test, puis une diminution de ce taux à partir de 20 minutes (Figure 25).

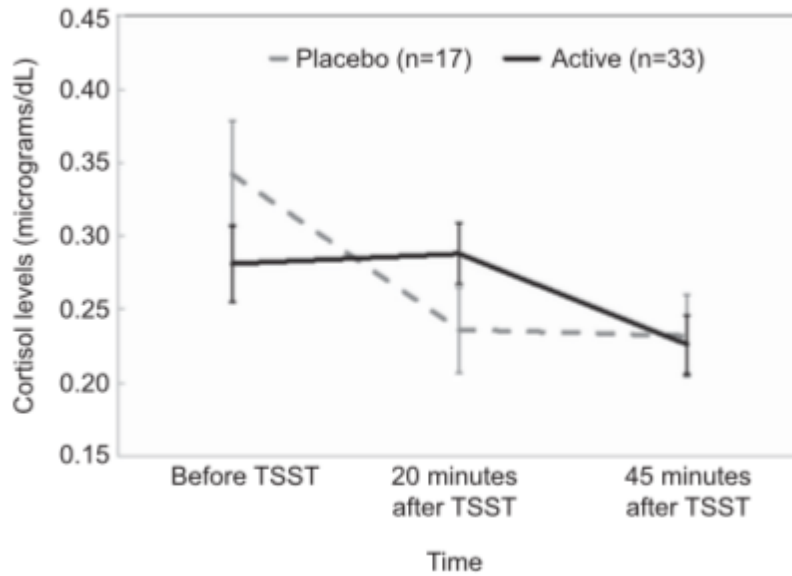


Figure 25. Niveaux de cortisol avant et après le test de stress social de Trèves
(74)

Enfin, les taux de cortisol ont été mesurés sans le test de stress social, au début de l'étude, à 24 et 30 semaines de gestation. Ces taux de cortisol sont à peu près identiques pour les deux groupes. A partir de la 30^{ème} semaine de gestation, les femmes du groupe témoin ont des taux 20% plus élevés que les femmes du groupe contrôle, qui ont reçu des omégas 3 (Figure 26).

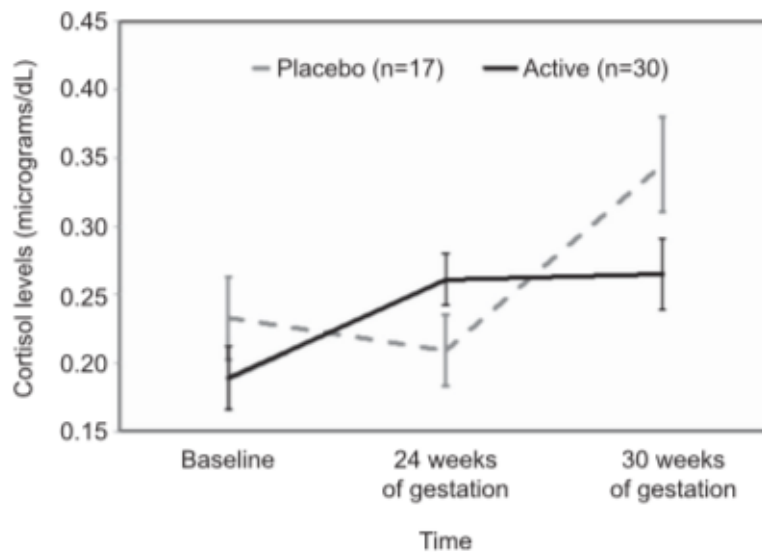


Figure 26. Taux de cortisol chez les femmes au début de l'essai, à 24 et 30 semaines de gestation (74)

❖ Bilan de l'étude

A la suite de cette étude, nous pouvons conclure que le stress prénatal affecte le développement du fœtus par le biais d'une exposition à des niveaux élevés de glucocorticoïdes (cortisol) libérés par la mère. Cette exposition affecte l'architecture du stress fœtal, à l'origine d'un mauvais développement de ce dernier et une réponse mal modulée au stress pendant la petite enfance. Le changement de l'alimentation (supplémentation en oméga 3) de la mère en période prénatal a des effets bénéfiques sur le fœtus qui se développe dans des conditions de stress maternel.

Par ailleurs, la diminution du stress est indépendante de la dépression : le DHA n'est pas associé à la dépression mais il a été prouvé dans d'autres études qu'il améliore l'efficacité de traitements médicamenteux. La supplémentation en DHA affecte le fonctionnement du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (à l'origine de la sécrétion du cortisol), en modulant la réponse à un facteur de stress social. En effet, à la 30^{ème} semaine de gestation, les femmes du groupe contrôle avaient des niveaux de cortisol plus faibles qu'en début de gestation. Il existe donc un lien important entre stress prénatal, niveau de cortisol et développement neurologique du nouveau-né.

Enfin, cette étude a quelques limites :

- La taille de l'échantillon choisi est petit ;
- Tous les tests n'ont pas été pris en comptes ;
- Il n'y a pas eu de dosage des taux sanguins d'AG, seules les déclarations maternelles ont été prises en comptes ;
- Seule l'exposition aux oméga 3 pendant le dernier trimestre de grossesse a été étudié, qu'en est-il de l'exposition précoce ?

c) *Effets des oméga 3 sur l'allaitement*

Comme vu précédemment, le DHA est un AG essentiel car non synthétisé par l'organisme et les taux sanguins dépendent de notre alimentation. Une huile de poisson pure et de haute qualité doit être incluse dans le régime de supplémentation de la femme avant et pendant la grossesse, ainsi que pendant l'allaitement. L'EPA et le DHA sont tous deux importants, mais le DHA est particulièrement important tout au long de la grossesse et au cours des premiers

stades de la vie. Afin d'avoir une importante réserve de cet AG, une femme doit prévoir au moins six mois avant la conception une supplémentation, d'autant plus si les grossesses sont multiples et rapprochées (épuisement des réserves).

L'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) recommande aux femmes enceintes, allaitantes ou envisageant de devenir enceintes de consommer 2 à 3 portions de poisson à faible teneur en mercure par semaine. Cependant, en raison de certaines préoccupations concernant la présence de métaux lourds, tels que le mercure, dans certains types de poisson, cela crée un problème pour les femmes qui évitent de manger précisément au moment où elles ont le plus besoin de DHA. La supplémentation en huile de poisson est devenue une source fiable pour un moyen sûr et pur d'obtenir de l'EPA et du DHA.

Le DHA est essentiel pour assurer le développement optimal du cerveau, des yeux, du système immunitaire et du système nerveux du fœtus. Prendre des AG oméga-3 avant la conception est important, mais il est également important de maintenir des niveaux suffisants pendant toute la grossesse. Le DHA diminue tout au long de la grossesse chez la mère car il est transféré sélectivement au fœtus. Au troisième trimestre, le développement du cerveau est le plus important et le DHA est transféré à un taux encore plus élevé de la mère au bébé à ce moment. Cette redistribution du DHA est essentielle pour assurer un développement optimal du cerveau, des yeux, du système immunitaire et du système nerveux du fœtus, mais peut laisser la mère épuisée et exposée aux problèmes associés à une carence en acides gras essentiels, telle que la dépression post-partum. Après l'accouchement, le taux de DHA d'une mère peut rester bas car l'allaitement transmet ses réserves de DHA au lait maternel du bébé. Le besoin de DHA reste essentiel pour le nouveau-né jusqu'à l'âge de deux ans, le développement du cerveau se poursuivant pendant cette période.

Selon des chercheurs de l'Université du Kansas, les nourrissons nés de mères dont les taux sanguins de DHA étaient plus élevés au moment de l'accouchement avaient des niveaux d'attention élevés jusqu'à l'âge de deux ans. Au cours des 6 premiers mois, ces nourrissons avaient 2 mois d'avance sur les bébés dont les mères avaient des taux de DHA inférieurs. Selon le chercheur principal de cette étude, John Colombo, l'attention est considérée comme un élément important de l'intelligence au début de la vie. Des niveaux inférieurs de DHA dans le cerveau sont associés à des déficits cognitifs et à des indicateurs comportementaux accrus

d'anxiété, d'agressivité et de dépression chez les enfants. L'huile de poisson est une source naturelle et sûre de DHA, idéale pour la grossesse et l'allaitement. Les experts internationaux recommandent 300-600 mg de DHA par jour pour les femmes enceintes et allaitantes.

Ainsi, il est très important d'utiliser de l'huile de poisson de haute qualité soigneusement traitée afin d'éliminer les contaminants environnementaux tels que les métaux lourds, les PCB et les dioxines. Des études ont conclu que l'huile de poisson peut être une source plus saine de DHA que le poisson, car les toxines environnementales peuvent être éliminées de l'huile de poisson. (22)

C. Aliments riches en oméga 3

Nous allons nous intéresser aux aliments riches en ALA, précurseur de l'EPA et DHA, puis aux aliments riches en EPA et enfin aux aliments riches en DHA

1. Aliments riches en ALA

Nom de l'aliment	Teneur moyenne en ALA (g/100g)
Huile de lin	53,3
Graine de lin brun	21
Graine de chia	17,8
Huile de noix	11,9
Huile de colza	7,54
Noix	7,5
Huile de soja	6,89
Persil séché	1,86
Huile de foie de morue	1,76

Tableau 6. Teneur moyenne en ALA(g/100g) dans les aliments (23)

Comme nous pouvons le voir dans le tableau 6, l'huile de lin est la plus riche en ALA. Cependant, elle est très peu utilisée car elle s'oxyde très rapidement ; c'est pourquoi il est favorable d'utiliser les graines de lin. De plus, les graines de chia aussi sont très riches en

ALA. Ces deux graines peuvent être saupoudrées sur des salades, dans des plats, voire même mélangées à du yaourt.

Par ailleurs, l'huile de colza est elle aussi riche en ALA, il est conseillé de l'utiliser en assaisonnement, et non en cuisson car la chaleur va l'oxyder.

Enfin, les noix sont aussi une bonne source d'ALA, c'est pourquoi il est préconisé d'en manger une poignée tous les jours. Les autres fruits à coques (noisettes, amandes, noix de cajou) peuvent être consommés en alternance avec les noix (quantité plus faible en ALA).

2. Aliments riches en EPA

Nom de l'aliment	Teneur moyenne en EPA (g/100g)
Huile de saumon	13
Huile de sardine	10,1
Huile de foie de morue	8,94
Huile de hareng	6,27
Hareng fumé	2,98
Sardine crue	1,09
Maquereau cru	0,91
Rillettes de saumon	0,78
Saumon fumé	0,63
Truite d'élevage, fumée	0,38

Tableau 7. Teneur moyenne en EPA (g/100g) dans les aliments (24)

Les aliments les plus riches en EPA sont les poissons, et leurs huiles (tableau 7). En effet, l'huile de saumon et de sardine sont les plus riches en EPA. Toutefois, le mode d'élevage du poisson est aussi à prendre en compte. Un poisson en banc sera plus riche en EPA et DHA mais sera plus susceptible d'être contaminé par des métaux lourds. En revanche, un poisson d'élevage, ne sera pas contaminé mais sera moins riche en EPA et DHA. Plus le poisson est petit, moins il risque d'être contaminé par ces substances toxiques car il se retrouve en bas de la chaîne alimentaire. C'est pourquoi, il est conseillé de favoriser le maquereau et la sardine plutôt que le saumon qui fait partie des plus contaminés par les mercures. Enfin, il est

préférable d'alterner la consommation de poissons sauvages et de poissons d'élevage afin de limiter les taux de métaux lourds, et d'avoir un apport suffisant en oméga 3.

3. Aliments riches en DHA

Nom de l'aliment	Teneur moyenne en DHA (g/100g)
Huile de saumon	18,2
Huile de foie de morue	10,9
Huile de sardine	10,7
Huile de hareng	4,21
Maquereau fumé	2,45
Sardine crue	1,58
Hareng cru	1,11
Rillettes de saumon	0,91
Saumon fumé	0,79

Tableau 8. Teneur moyenne en DHA (g/100g) dans les aliments (25)

Tout comme l'EPA, le DHA est le plus présent dans les poissons et leurs huiles (tableau 8). L'huile de saumon est la plus riche en DHA et le maquereau fumé et la sardine font partis des poissons les plus riches en DHA. Toutefois, il est très important de faire attention au mode d'élevage de ces poissons.

III. Présentation des omégas 6

A. Définition et métabolisme

Les omégas 6 (notés également ω_6 ou encore n-6) sont des AGPI qui ont leur première double liaison située à 6 carbones de l'extrémité méthyle. Le LA est un AG indispensable car le corps ne peut le synthétiser ; il est donc fondamental de l'apporter par l'alimentation, sans pour autant être dans l'excès, excès qui constitue un gros problème actuel dans l'alimentation occidentale.

L'acide linoléique (LA, C18 :2 (n-6)) est le précurseur de cette famille d'AG, c'est-à-dire que les autres AG ω_6 vont être synthétisés à partir du LA. Le métabolisme de cette famille d'AG se fait à partir de LA, qui va subir une série de réactions enzymatiques : réactions de désaturation et d'élongation, pour aboutir à l'ARA, elle-même à l'origine de la synthèse de PG2, LT et TX (Figure 27).

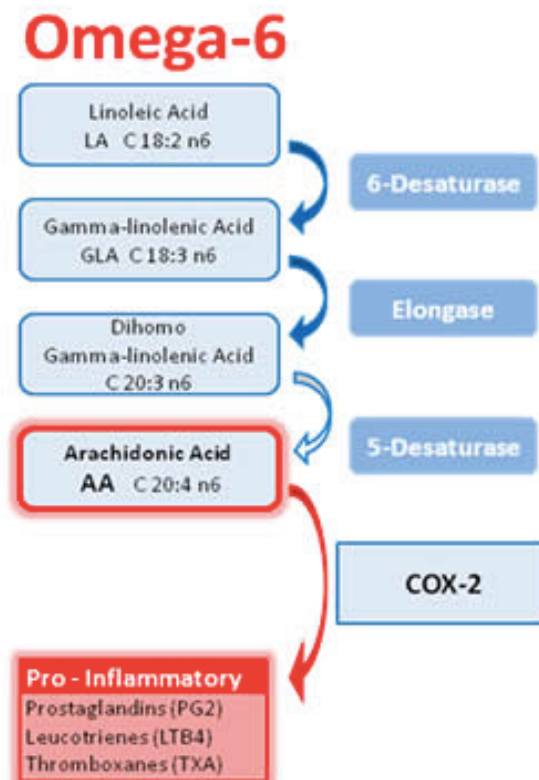


Figure 27. Métabolisme des omégas 6 (75)

B. Propriétés sur l'organisme

Les omégas 6 participent à de nombreuses fonctions de l'organisme tel que :

- La réaction inflammatoire,
- Les fonctions cardiovasculaires,
- Le processus tumoral,
- La peau,
- La grossesse et l'allaitement,
- Les fonctions cérébrales.

1. Action pro-inflammatoire

a) Généralités

Sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2), l'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires. La lipo-oxygénase (Lox) et la cyclo-oxygénase (Cox) sont des enzymes qui, à partir d'ARA, permettent la synthèse d'eicosanoïdes :

- Les leucotriènes (via la Lox)
- Les prostaglandines PGI2, PGD2, PGE2, PGF2 (via la Cox)
- Le TXA2 (via la Cox) (Figure 28).

Ces eicosanoïdes ont des propriétés pro-inflammatoires.

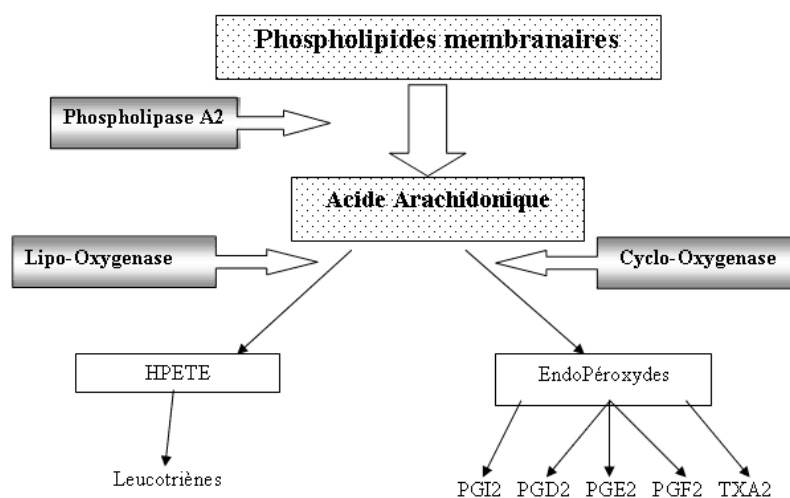


Figure 28. Synthèse des LT, PG et TX à partir de l'ARA (76)

b) *Étude d'une revue scientifique : « Les AGPI alimentaires et l'inflammation : le rôle de la biosynthèse des phospholipides »*

Selon cette revue de William Raphael et Lorraine M. Sordillo, publiée le 22 octobre 2013 dans le journal international des sciences moléculaires, les AGPI alimentaires peuvent réguler l'inflammation par l'intermédiaire de la biosynthèse de médiateurs lipidiques puissants. En effet, l'inflammation est exacerbée par la consommation d'AG alimentaires tels que les omégas 6 et leur incorporation ultérieure dans les phospholipides membranaires. En revanche, l'inflammation peut être atténuée par la consommation d'omégas 3. De plus, les AG alimentaires peuvent contrôler l'incidence et la gravité de l'inflammation associée à certaines pathologies. Le rapport $\omega 6/\omega 3$ est directement associé à certaines pathologies d'origine inflammatoire tel que le cancer, la polyarthrite rhumatoïde, l'athérosclérose et l'obésité. Ce lien entre AG et pathologies est partiellement expliqué par l'incorporation des $\omega 6$ et des $\omega 3$ dans les phospholipides membranaires. Leur teneur en AGPI influence l'inflammation par différents mécanismes physiques, tel que la fluidité des membranes ou la formation de radeaux lipidiques, ce qui modifie les cascades de signalisations générées par les membranes.

Les régimes occidentaux actuels sont très riches en $\omega 6$ contrairement aux régimes nordiques (Groenland) et orientaux (Sud Est de l'Asie) très riches en $\omega 3$ (forte consommation de poissons). Les aliments terrestres dérivés de plantes et d'animaux ont une forte composition en $\omega 6$ (consommation importante dans les pays occidentaux). L'alimentation des animaux a également changé : les fourrages à nutriments concentrés ont été introduits dans l'alimentation de nombreuses espèces, au détriment du pâturage ; ce qui a modifié la composition en AGPI de leur viande et leur lait et tend à augmenter la teneur en AGPI $\omega 6$. Ainsi, le rapport $\omega 6/\omega 3$ a fortement augmenté dans nos régions occidentales contrairement aux régions où la consommation de poisson est importante.

Le but de cette étude est d'expliquer comment les AGPI alimentaires sont incorporés dans les phospholipides membranaires et comment la biosynthèse de médiateurs lipidiques peut influencer les réponses inflammatoires.

L'inflammation est une composante essentielle de la réponse immunitaire innée aux lésions tissulaires. Les protéines sériques, les lipides et les leucocytes sanguins neutralisent ou éliminent dans ces tissus la source de la lésion puis restaurent la structure et la fonction des tissus normaux. La non maîtrise de l'ampleur et de la durée de la réponse inflammatoire peut endommager les tissus et entraîner une pathologie. Les médiateurs dérivés des AGPI $\omega 6$ peuvent initier et exacerber les réponses inflammatoires, contrairement aux médiateurs dérivés des $\omega 3$ qui permettent d'atténuer les pathologies inflammatoires. Le lien entre les AGPI alimentaires, l'inflammation et la susceptibilité aux maladies est notamment les modifications de la composition des AGPI des phospholipides des cellules impliquées dans la réponse inflammatoire (monocytes, macrophages, cellules endothéliales vasculaires).

Les phospholipides sont composés de 2 AG estérifiés en glycérol SN-1 et SN-2 et d'un groupe de tête phosphorylé estérifié SN-3 (Figure 29). L'ARA, l'EPA et le DHA sont incorporés uniquement en position SN-2 dans les membranes cellulaires. Les groupes de tête sont des hydroxyles, des cholines, des ethanolamines, des serines ou des inositols. La phosphocholine et la phosphoethanolamine sont dans les membranes des macrophages, ce sont aussi les phospholipides les plus abondants dans les érythrocytes humains. Les phospholipides représentent le plus grand réservoir d'omégas 6 et d'omégas 3 dans les cellules et les fluides.

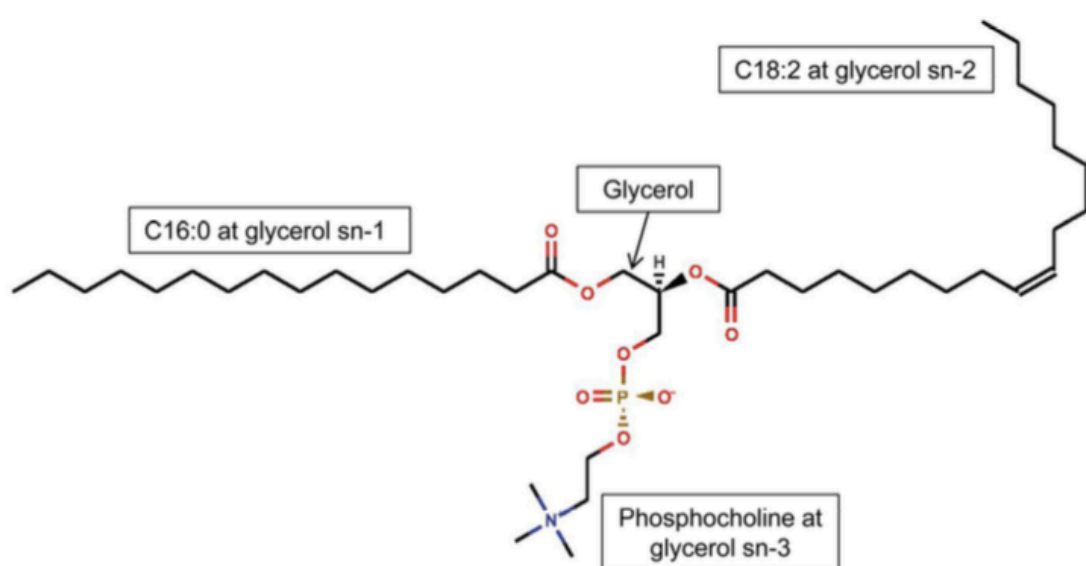


Figure 29. Structure d'un phospholipide (26)

ii Biosynthèse de médiateurs lipidiques dépendants de phospholipides

Les médiateurs lipidiques régulent l'initiation, l'ampleur et la durée des réponses inflammatoires. Les eicosanoïdes, dérivés principalement de l'ARA, comprennent : les acides hydroperoxyeicosatetraenoïques (HPETE), les PG, les TX, les LT et les lipoxines (LX). La première étape de la biosynthèse de ces molécules consiste en la libération d'ARA estérifié des phospholipides membranaires par la phospholipase. Puis, l'ARA est métabolisé par différentes enzymes : les Cox (Cox 1 et Cox 2), les Lox et l'époxygénase. Cette étape va déterminer la classe des eicosanoïdes générés. Ainsi, à partir d'ARA, vont être générés : les TX (TXA₂ et TXB₂) ainsi que les PG (PGE₂, PGD₂, PGI₂, PGF₂), la LXA₄ et les LT qui sont principalement pro-inflammatoire sauf la LXA₄ qui est pro-résolutive et la PGE₂ qui est à la fois pro-inflammatoire et résolutive. A partir de LA est généré un médiateur pro et anti-inflammatoire (13oxoODE). Le DHA permet de donner des résolvines, protectines et marésines qui sont anti-inflammatoires ou pro-résolvants et l'EPA permet de générer des résolvines uniquement chez les personnes traitées par de l'aspirine (Figure 30).

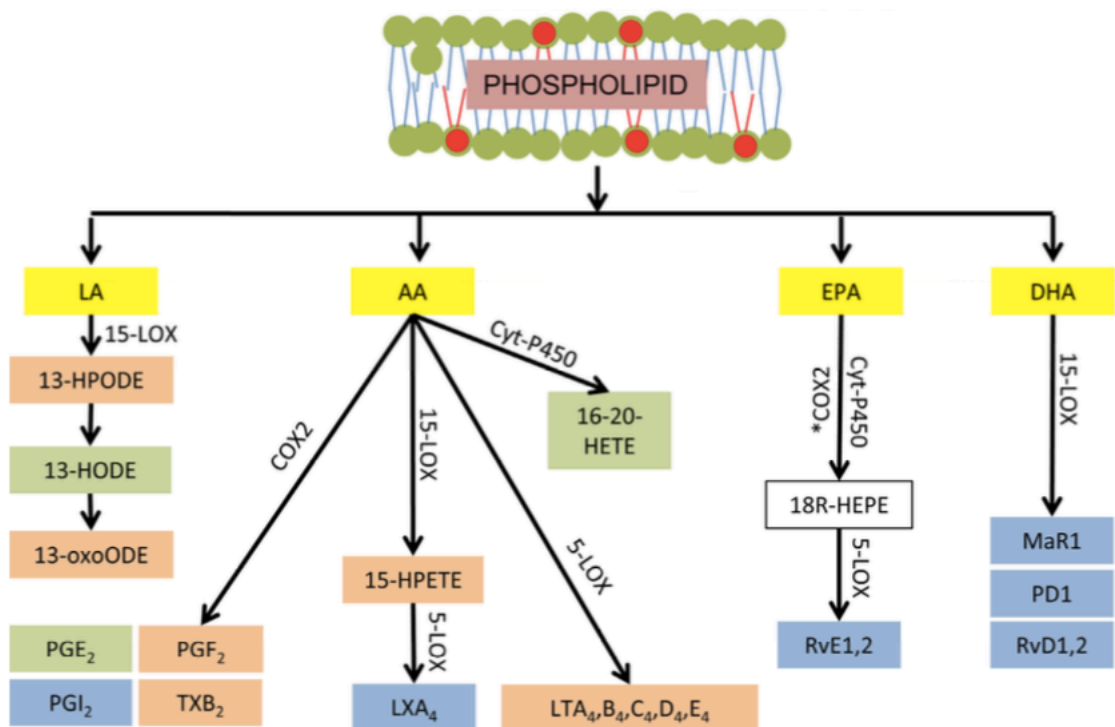


Figure 30. Synthèse des différents médiateurs lipidiques à partir des AGPI omégas 3 et 6 (26)

Toutefois, il existe un risque d'oxydation non enzymatique des AGPI avec les espèces radicalaires de l'oxygène. Cette oxydation non enzymatique va exacerber la pathogenèse de la maladie.

iii Influence des AGPI alimentaires par l'intermédiaire des médiateurs lipidiques

Une supplémentation en ARA permet d'augmenter la sécrétion de leucocytes et d'eicosanoïdes pro-inflammatoires. En revanche, une supplémentation en EPA et DHA augmente la sécrétion de résolvines et de lipoxines en diminuant la sécrétion d'eicosanoïdes pro-inflammatoires, dérivés de l'ARA. Ainsi, la production *in vivo* de médiateurs lipidiques est régulée par la disponibilité en substrats. Certaines études révèlent :

- Une association entre la PGE2 (dérivée de l'ARA) et le cancer du côlon humain,
- Une augmentation de l'exposition de métabolites dérivés de LA dans les lésions vasculaires d'athérosclérose,
- Une amélioration de la réponse inflammatoire par la résolvine D2 issue du DHA. Dans ce sens, l'inhibition des récepteurs à la résolvine entraîne une perte de l'effet anti-inflammatoire de cette dernière.

iv Bilan de la revue

Nous pouvons donc conclure que l'alimentation joue un rôle très important sur la composition en AGPI des phospholipides membranaires. Ces derniers sont directement impliqués dans les processus inflammatoires par l'intermédiaires de médiateurs lipidiques pro ou anti-inflammatoires, synthétisés à partir d'ARA, d'EPA, de DHA ou de LA. Les médiateurs dérivés d'omégas 6 sont principalement pro-inflammatoires (à quelques exceptions près) et ceux dérivés d'omégas 3 sont anti-inflammatoires.

2. Action cardiovasculaire

a) Généralités

Les oméga 6 sont nécessaires à de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme. En ce qui concerne le risque de maladies cardiovasculaires, ces AGPI agissent sur différents critères.

Tout d'abord, il a été noté que la diminution des AGS en faveur des AGPI n-6 permet de diminuer les concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL cholestérol (« mauvais » cholestérol), ainsi qu'à une baisse du rapport cholestérol total/HDL cholestérol (« bon » cholestérol), ce rapport étant le meilleur prédicteur de maladies cardio-vasculaires. De plus, l'augmentation des taux d'AGPI au détriment des AGS permet de diminuer la pression artérielle, et ainsi de diminuer le risque de maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, une étude chez l'animal a montré qu'un régime alimentaire riche en oméga 6 (rapport n-6/n-3 proche de 15) entraîne une élévation de la masse grasse, et donc un risque d'obésité ; l'obésité étant un facteur de risque cardiovasculaire. (27)

b) *Étude clinique : « Impact des AGPI ω 6 sur les pathologies cardiovasculaires. »*

Le rôle des AG alimentaires dans les coronaropathies fait l'objet de nombreux débats. Les AGPI ω 6 et ω 3 ont des effets antagonistes : les ω 6 sont pro-inflammatoires alors que les ω 3 sont cardioprotecteurs. L'*American Heart Association* (AHA) a récemment rejeté les informations concernant les ω 6 et leur rôle potentiel dans l'inflammation, l'oxydation des LDL et la thrombose. L'AHA recommande un apport de 5 à 10% de l'énergie sous forme d' ω 6 mais ces recommandations ont été remises en question car chaque AG a des propriétés uniques, des fonctions biologiques et des effets variables sur la santé humaine. Ainsi, le but de ces études est d'évaluer l'effet des AGPI ω 6 sur les maladies cardio-vasculaires (études réalisées au cours des 10 dernières années).

- Méthode

Les chercheurs ont réalisé une méta-analyse à partir d'articles concernant l'impact des AG $\omega 6$ sur les maladies cardio-vasculaires (à partir de l'an 2000). Au départ 520 articles ont été sélectionnés, 93 ont été examinés en détail mais seuls 36 ont été inclus dans cette revue. Les articles retenus concernaient les facteurs de risques cardio-vasculaires (la pression artérielle, l'inflammation, l'obésité, les lipides sanguins, l'athérosclérose et le stress oxydatif) ainsi que les rôles du rapport $\omega 6/\omega 3$ dans les évènements cardio-vasculaires (maladies coronariennes, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

- Résultats

AGPI $\omega 6$ et évènements cardio-vasculaires

Plusieurs études observationnelles ont montré qu'il existe un lien entre le LA et l'apparition de syndromes coronariens aigus.

AGPI $\omega 6$ et facteurs de risque cardio-vasculaires

D'après les différentes études, les omégas 6 ont en général un impact favorable sur les facteurs de risques cardio-vasculaires : dyslipidémies, hypertension artérielle, athérosclérose. Cependant, il existe beaucoup plus de preuves pour les omégas 3.

AGPI $\omega 6$ et lipides sanguins

Les dyslipidémies, et surtout le LDL cholestérol sont des facteurs de risques cardio-vasculaires et d'athérosclérose. Dans certaines études, le remplacement d'AGS et de glucides par des AGPI $\omega 6$ permet de diminuer la cholestérolémie. Cependant, les résultats des études sur les AG essentiels et le profil lipidique sont contradictoires et peu concluants. Les études observationnelles suggèrent des effets bénéfiques des $\omega 6$ sur le profil lipidique, en revanche les preuves interventionnelles présentent des résultats mitigés.

AGPI $\omega 6$ et pression sanguine

Une diminution de la tension artérielle est associée à une diminution d'évènements cardio-vasculaires. Quatre essais interventionnels ont été analysés : tous concluent qu'il n'y a pas de lien entre les omégas 6 et la pression artérielle.

AGPI ω6 et inflammation

L'ARA est précurseur d'eicosanoïdes médiateurs de la réponse immunitaire et inflammatoire. L'ARA entre en compétition avec l'EPA pour la synthèse de dérivés moins inflammatoires. Trois études observationnelles ont été analysées : les taux d'omégas 6 et de marqueurs inflammatoires ont été étudiés. Les résultats sont peu concluants et les chercheurs suggèrent que les omégas 6 ne sont pas pro-inflammatoires, bien que des analyses plus approfondies soient nécessaires.

AGPI ω6 et stress oxydatif / athérosclérose

Les AGPI sont vulnérables aux espèces réactives de l'oxygène du fait de leur grand nombre de doubles liaisons. Un apport élevé en ω6 peut augmenter l'oxydation des phospholipides et des LDL et HDL. Ces derniers oxydés deviennent alors pro-inflammatoires et favorisent l'athérosclérose. Cependant, une seule étude a été trouvée et les preuves sont peu concluantes concernant le lien entre ω6 et athérosclérose.

○ Conclusion

Plusieurs études sur le lien entre ω6 et les maladies cardio-vasculaires ont été réalisées mais les résultats sont peu concluants. De plus, les échantillons choisis étaient de petites tailles, et peu d'études ont été réalisées sur les pays en voie de développement. Le tableau 9 résume les résultats trouvés pour chacun des paramètres cardio-vasculaires étudiés.

Parameter	Hypothesis or belief	Evidence on impact of n-6 PUFAs - from observational studies	Evidence on impact of n-6 PUFAs - from Cts
CVD Mortality	Increase	Inconclusive	Inconclusive
Blood lipids			
• LDL	Increase	Inconclusive	No association
• HDL	Decrease	Inconclusive	No association
• TGs	Increase	Inverse	No association
Oxidative Stress	Increase	Inconclusive	No association
Inflammation			
• TGF-β	Increase	Increase	Inconclusive
• IL-6	Increase	Inverse	Inverse
• CRP	Increase	Inconclusive	No association
Blood Pressure	Inverse	No association	No association

Tableau 9. Tableau récapitulatif des résultats trouvés au cours des 5 dernières années sur le lien entre oméga 6 et maladies cardio-vasculaires (81)

3. Action pro-tumorale

L'alimentation joue un rôle très important dans le processus tumoral. En effet, les AGPI (omégas 3 et 6) sont fortement impliqués ; c'est pourquoi il est très important de tenir compte du rapport $\omega 6/\omega 3$. L'idéal serait d'avoir un apport de 1 $\omega 3$ pour 5 $\omega 6$ mais dans nos régimes occidentaux, la consommation d' $\omega 6$ est 15 à 20 fois plus importante que la consommation d' $\omega 3$. Leurs métabolismes font intervenir les mêmes enzymes : il y a une concurrence pour leur synthèse, en fonction de l'apport alimentaire. Ces AG jouent des rôles importants dans l'organisme tel que la signalisation cellulaire, la structure et la fonction membranaire, la régulation de l'expression des gènes mais surtout dans la synthèse de médiateurs lipidiques impliqués dans l'inflammation, l'immunité et la coagulation. Ainsi, une perturbation de ce rapport $\omega 6/\omega 3$ va altérer la santé de l'individu.

a) *Comment sont impliqués les $\omega 6$ et les $\omega 3$ dans le cancer ?*

En 1970, ont été reconnus les effets bénéfiques des $\omega 3$ sur la santé mais surtout il a été prouvé qu'un apport important d' $\omega 6$ est associé à un risque accru de cancer. En effet, un apport élevé d'omégas 6 est associé à un risque de cancer du sein, de prostate et du colon. Il a été suggéré que le rapport $\omega 6/\omega 3$ est capable de prédire la progression du cancer.

Les $\omega 6$ interviennent dans la progression du cancer par différents mécanismes :

- La peroxydation lipidique entraîne la production d'espèces réactives qui peuvent agir sur des macromolécules et causer des dommages à l'ADN entre autres ;
- L'époxydation par l'induction de 17 β -estradiol E2 serait à l'origine de génération de cancer ;
- Les $\omega 6$ agissent en tant que co-cancérogènes en renforçant l'effet génotoxique d'autres composés : les lipides peuvent modifier l'accessibilité à des gènes spécifiques de substances cancérigènes, de facteurs de réparation de l'ADN et de complexes de transcription. (28)

b) *Étude clinique : « Lipides et cancer du sein : de la prévention au traitement »*

Plusieurs chercheurs (Philippe Bougnoux, Nawwale Hajjaji et Charles Couet) de l'Institut National de la santé et de la recherche médicale (INSERM) se sont intéressés aux rôles des lipides dans la prévention et le traitement du cancer du sein. L'alimentation est considérée comme un facteur environnemental très important dans la cancérogenèse. Les lipides ont un rôle essentiel dans ce processus :

- Ils peuvent influencer la cinétique d'apparition de certaines tumeurs ;
- Ils peuvent également influencer certains traitements anti-cancéreux, majorer l'efficacité de ces traitements et lutter contre la dénutrition, qui est très fréquente chez la plupart des patients cancéreux.

Le cancer est un processus à plusieurs étapes où les cellules sont altérées. En effet, il y a une accumulation de gènes altérés, qui contrôlent les processus clés de la transformation maligne : la prolifération, la différenciation, la migration, l'invasion et l'apoptose. Les lipides peuvent stimuler ou ralentir la division cellulaire, la croissance et la progression de la tumeur vers le développement d'un tissu tumoral organisé qui mène au cancer. Au plus l'activité inhibitrice des lipides sera grande, au plus l'apparition clinique du cancer sera tardive, ce qui permettra de diminuer le taux d'incidence de cancer ou de retarder l'apparition de métastases (Figure 31). Les lipides ont donc un potentiel de prévention du cancer du sein mais pas n'importe quel lipide, le type de lipide est à prendre en compte.

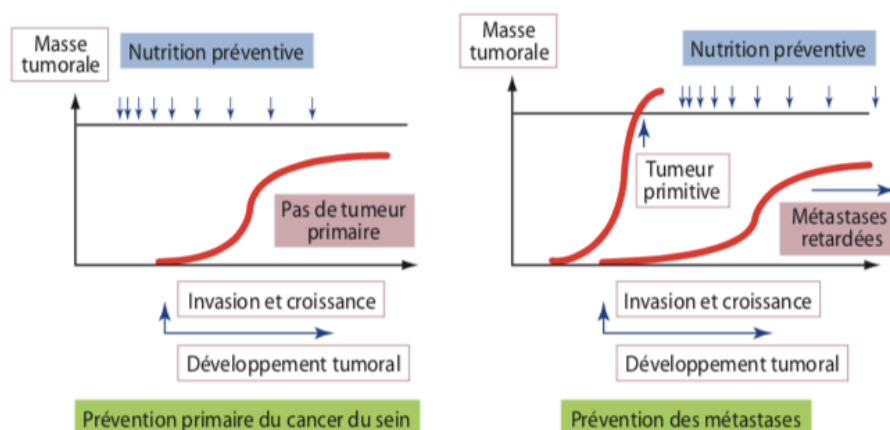


Figure 31. Influence de la nutrition sur la prévention du cancer du sein et sur l'apparition de métastases. (77)

D'après ces chercheurs, les omégas 3 interviennent dans les processus tumoraux par différents mécanismes :

- Ces AGPI peuvent causer des dommages cellulaires irréversibles et augmenter la susceptibilité à l'apoptose des cellules mammaires cancéreuses ;
- Ils peuvent influencer sur la migration de ces cellules, directement ou indirectement par l'intermédiaire de la vascularisation de la tumeur ;
- Ils peuvent modifier le métabolisme des stéroïdes sexuels (ex : œstrogènes) ou l'action des facteurs de croissance.

D'après des données expérimentales, un apport lipidique représentant 40% de l'AET stimule la cancérogenèse mammaire avec un effet dose dépendant, indépendant de la nature des lipides. L'apport énergétique lipidique global est donc le premier facteur à prendre en compte dans la cancérogenèse mammaire.

De plus, le rôle des différentes classes d'AG ont été étudiés :

- Les AGS sont promoteur de la cancérogenèse mammaire ;
- Les AGPI $\omega 6$ stimulent la cancérogenèse mammaire : un apport de 16 à 23% d'huile de maïs (huile très riche en $\omega 6$) comparé à un apport de 5 à 10% augmente l'incidence de cancer de 2 à 3 fois. Ceci suggère donc qu'il existe un seuil de consommation d'huile ;
- Parmi les AGPI $\omega 3$, l'ALA inhibe le développement et la croissance tumorale à plusieurs niveaux. En revanche, la présence d' $\omega 6$ module l'effet antitumorale de l'ALA (variation du rapport $\omega 6/\omega 3$). De plus, le DHA et l'EPA diminuent le nombre de tumeurs mammaires, augmentent le délai d'apparition de la tumeur et parfois inhibent la croissance tumorale et celle des métastases. Toutefois, ces effets des $\omega 3$ sont influencés par les agents anti-oxydants (ex : vitamine E) qui suppriment ces effets sur la croissance tumorale.

Enfin, nous pouvons conclure que les omégas 3 ont un rôle protecteur vis-à-vis du cancer du sein et des métastases mais la quantité d' $\omega 6$ et d'anti-oxydants sont à prendre en compte. Les $\omega 6$ en excès favorisent l'apparition de cancer du sein, d'où l'importance de surveiller l'alimentation.

4. Actions sur la peau

a) Composition de la peau

La peau est composée de 3 couches (Figure 32) :

- L'épiderme : il s'agit de la couche superficielle de la peau ;
- Le derme : la couche intermédiaire ;
- L'hypoderme : la couche la plus profonde. (29)

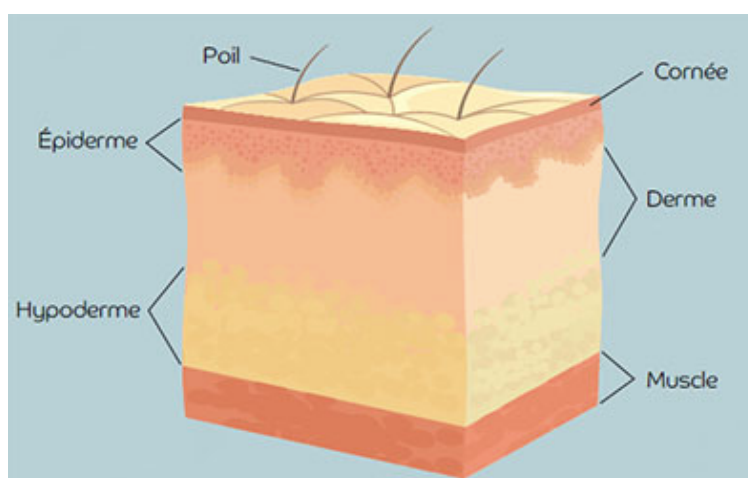


Figure 32. Composition de la peau (78)

L'épiderme est recouvert d'une couche de cellules (principalement mortes) appelées cornéocytes. Entre ces cellules, se trouve un domaine riche en lipides appartenant à la famille des céramides. Ces molécules constituent un ciment intercellulaire qui joue un rôle très important dans l'élasticité et la densité de la peau (30). La peau a plusieurs fonctions : protection contre les agressions extérieures, thermorégulation, excrétion, rôle sensoriel et synthèse de la vitamine D. (29)

b) Rôles des AGPI oméga 6 sur la peau

Le métabolisme des AGPI (ALA et LA) est limité dans la peau. Ces AGPI sont les précurseurs des eicosanoïdes, qui influencent la réponse inflammatoire de la peau. L'épiderme est constitué de kératinocytes : ce sont des cellules impliquées principalement dans la fonction de barrière cutanée. Ces cellules empêchent la perte d'eau cutanée et

l'invasion de la peau par des toxines. Le derme est lui constitué de collagène et d'élastine qui assurent un soutien physique et nutritionnel à l'épiderme.

Dans les études de George et Mildred Burr réalisées en 1929, des rats privés de graisses ont présenté des anomalies cutanées (perte accrue d'eau), des retards de croissance et une reproduction altérée. L'introduction d'huiles riches en AGPI a réparé ces défauts cutanés.

i Composition en lipides de l'épiderme et du derme

L'épiderme est composé de différentes couches :

- Dans la couche inférieure, les kératinocytes se divisent et se différencient en cellules métaboliquement actives ; les AG essentiels sont incorporés dans les phospholipides situés dans la membrane des kératinocytes.
- Dans la couche cornée (couche la plus externe), les kératinocytes se différencient de manière terminale en cornéocytes qui sont enfermés dans une matrice lipidique extracellulaire, qui assure la fonction barrière de la peau.

Le LA est l'AGPI le plus abondant de l'épiderme ; il est inséré dans des composés lipidiques de la couche cornée : les céramides qui assurent la fonction de barrière et de perméabilité cutanée.

L'ARA est le deuxième AGPI le plus abondant de l'épiderme (9% des AGPI de l'épiderme). Il est présent dans les phospholipides membranaires des kératinocytes. La libération de l'ARA se fait sous l'action de la PLA2. C'est la source principale des eicosanoïdes épidermiques, puissants médiateurs de la réponse inflammatoire.

Une carence en AG essentiels provoqué par un régime riche en huile de noix de coco entraîne des anomalies cutanées. Ces anomalies sont corrigées après une supplémentation en huiles de carthame et d'onagre, toutes deux riches en oméga 6. En revanche, il n'y a pas d'effet lors de la supplémentation en huile de poisson (Tableau 10).

Huiles		AGPI le plus abondant
Riche en $\omega 6$	Huile de tournesol	LA
	Huile de carthame	LA
	Huile d'onagre	GLA
	Huile de bourrache	GLA
Riche en $\omega 3$	Huile de lin	ALA
	Huile de poisson	EPA et DHA
Absence AGE	Huile de coco	Aucun

Tableau 10. Composition en AGPI des différentes huiles (31)

Par ailleurs, le derme joue un rôle de soutien physique et nutritionnel à l'épiderme. Le rôle des AG essentiels dans le derme est lié à leur production de molécules de signalisations qui interviennent dans la réponse inflammatoire. Le métabolite principal de l'ARA dans le derme est le 15HETE qui a une action anti-inflammatoire. Ce métabolite inhibe la formation dans l'épiderme de 12HETE pro-inflammatoire.

ii Métabolisme cutané des lipides

La peau est un organe métaboliquement actif. En revanche, il n'y a pas de désaturases à ce niveau. Or ces enzymes sont nécessaires à la conversion du LA en ARA et de l'ALA en EPA et DHA. L'ARA, l'EPA et le DHA sont également essentiels pour la peau. L'activité de l'élongase est conservée dans la peau : la synthèse de DGLA peut alors se faire à partir de GLA (Figure 33).

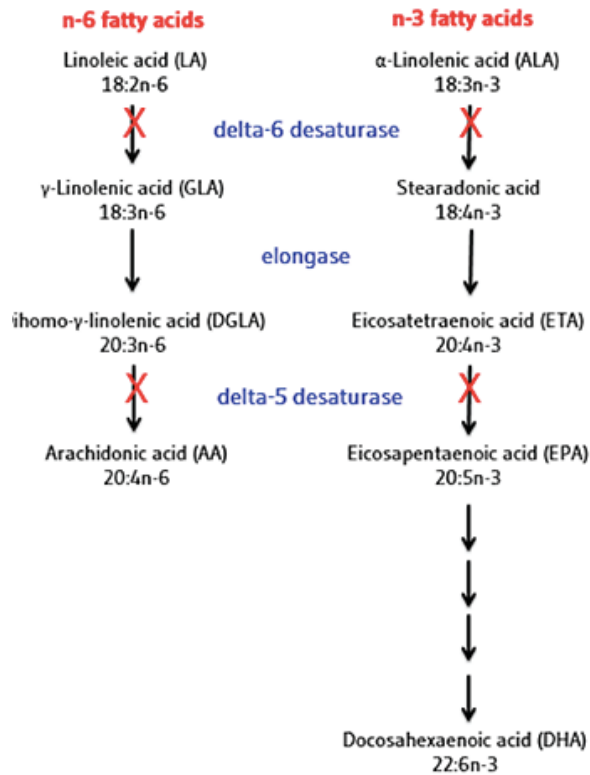


Figure 33. Métabolisme des lipides dans la peau (31)

La synthèse d'eicosanoïdes (PG, TX, LT, LX) à partir de LA et d'ALA se fait par les Cox et les Lox. En réponse aux rayons UV et aux espèces réactives de l'oxygène, il y a une production accrue de PG à partir de l'ARA et de l'EPA via la Cox2. A partir de l'ARA est synthétisée la PGE2 qui contribue à l'inflammation et à l'immunosuppression induite par les UV. En revanche, la PGE3 synthétisée à partir de l'EPA est beaucoup moins inflammatoire. Des études *in vitro* sur des kératinocytes humains ont montrés qu'après une exposition aux UV, il y a une diminution de l'expression de la 12Lox et une augmentation de la 15Lox. Les métabolites obtenus sous l'action de la 15Lox inhibent l'expression des métabolites de la 12Lox et inhibent la formation de 12HETE pro-inflammatoire.

Par ailleurs, une utilisation d'huile de maïs ou de carthame très riche en LA augmente le 13HODE épidermique et supprime l'hyper prolifération de l'épiderme (Figure 34). Il existe donc une interaction complexe entre les métabolites générés par les Lox et Cox dans la peau. L'exposition aux UV influence l'activité de ces deux enzymes et une supplémentation alimentaire en AGPI influence également les eicosanoïdes produits.

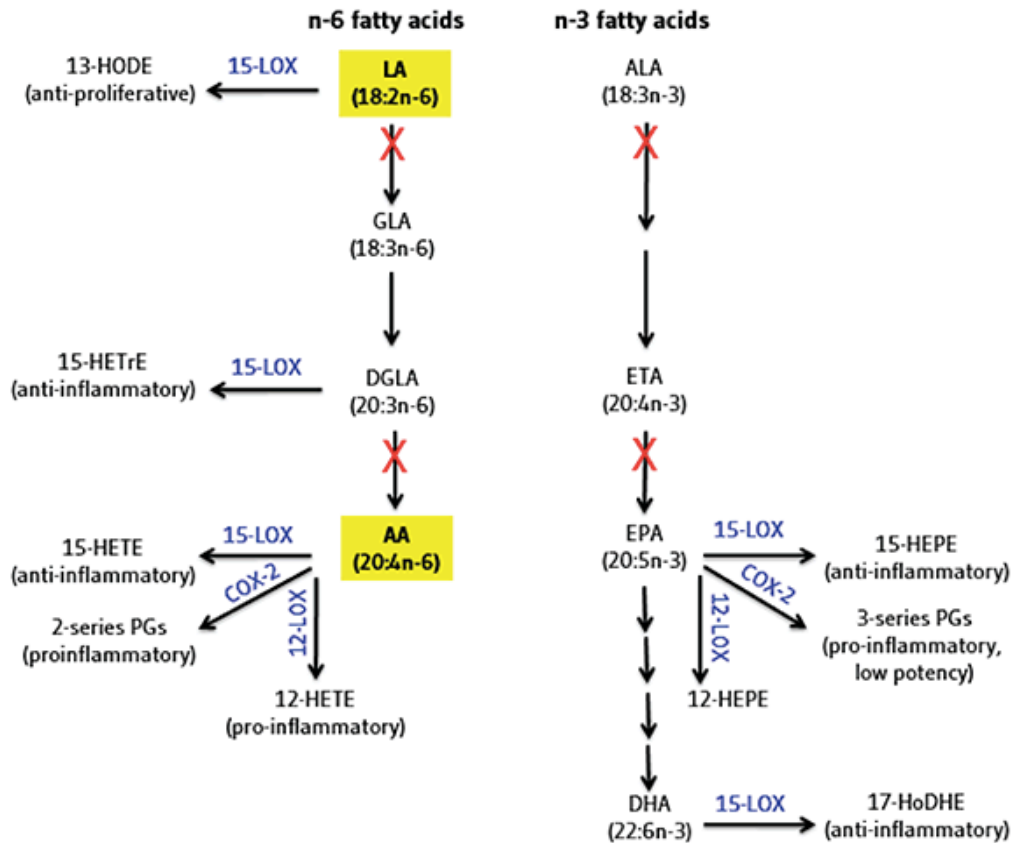


Figure 34. Voies inflammatoires des métabolites des AGE dans la peau (31)

iii Carence en AGE au niveau de la peau

Une carence en AGE affecte significativement le fonctionnement et l'apparence de la peau. Cette carence est caractérisée par une hyper prolifération de l'épiderme, une dermatite et une augmentation de la perte en eau qui reflète l'intégrité de la fonction de barrière de la peau et est directement liée à la composition en AGE des lipides structuraux de la couche cornée. Cliniquement, l'apparition de la dermatite se fait plusieurs mois après la carence, en revanche, les signes biochimiques se font dans les jours qui suivent la carence. Ainsi, biochimiquement, il y a la présence d'acide de Mead (AG oméga 9 de formule brut C₂₀:3 (n-9)) dans les phospholipides plasmatiques). Cet AG est synthétisé car il y a une absence d'ω6 et d'ω3 et une abondance d'ω9. Il s'agit alors d'un critère de diagnostique d'une carence en AGE.

iv Distribution cutanée des AGE

Après ingestion par voie orale, les graisses sont absorbées au niveau intestinal, vont dans le foie où elles vont subir une série de réactions et être transformées en AG pour être ensuite distribuée aux tissus périphériques (dont la peau). La composition en AG de la peau est fortement modifiée par l'alimentation.

Certains chercheurs ont comparé l'efficacité de l'huile d'olive et de l'huile de tournesol par voie locale pour corriger les symptômes cutanés de patients carencés en AG essentiels. Une application quotidienne de 250 mg d'huile de graine de tournesol au niveau de l'avant-bras permet d'augmenter la teneur en LA et de diminuer la desquamation de la peau. La présence d'acide de Mead a aussi été corrigée : les AGE délivrés par voie locale se retrouvent donc dans le sang. L'application topique d'huile est donc un moyen efficace d'administrer des AGE à la peau lors de carence, surtout lors de la grossesse mais attention au type d'huile utilisé (préférer les huiles riches en LA comme l'huile de tournesol ou de carthame). Par voie orale, il y a une importante oxydation hépatique des AGE (60% pour l'ALA et 20% pour le LA). La voie locale est donc plus efficace pour les effets cutanés.

v Rôles des $\omega 6$ sur la santé de la peau

➤ Photo-vieillessement

Le vieillissement de la peau a deux causes :

- Extrinsèque : exposition aux UV et au tabac,
- Intrinsèque : résulte du temps et de la génétique.

Il y a alors une modification morphologique et histologique de la peau avec l'apparition de rides profondes, une perte d'élasticité, une pigmentation altérée et une destruction du collagène. Un apport élevé en LA permet de diminuer l'incidence de la sécheresse cutanée et un amincissement de la peau chez la femme âgée de 40 à 74 ans en bonne santé.

De plus, chez un volontaire une hyperpigmentation induite par UVB a été réalisée par une exposition 3 fois par semaine pendant 2 semaines. Puis une application d'acide oléique, de LA et d'ALA 5 fois par semaine pendant 3 semaines sur les zones hyperpigmentées a été effectuée. Il a été observé une diminution de la pigmentation ; l'effet éclaircissant a été le plus observé avec le LA.

➤ Sensibilité de la peau

Un essai a été réalisé sur 45 femmes âgées de 18 à 65 ans, ayant une peau sèche sensible. Elles ont été divisées en 3 groupes : le premier groupe a reçu un placebo, le deuxième de l'huile de lin riche en ALA et le troisième de l'huile de bourrache riche en GLA. Elles ont pris 4 capsules par jour (soit 2,2g d'huile par jour) pendant 12 semaines. Les deux huiles ont amélioré toutes les propriétés cutanées mesurées :

- Diminution de la réponse inflammatoire à la suite du contact avec des irritants chimiques,
- Diminution de la perte en eau,
- Diminution de la rugosité de la peau,
- Diminution de la desquamation.

Une autre étude a été réalisée sur 40 personnes âgées de 30 à 56 ans en bonne santé. Un groupe a reçu un placebo alors que l'autre groupe a reçu de l'huile d'onagre riche en GLA (1,5g par jour) pendant 12 semaines. Il a été observé une amélioration de l'humidité, de l'élasticité et de la fermeté de la peau.

vi Conclusion

Les AGE $\omega 6$ et $\omega 3$ ont un rôle très important dans le fonctionnement et l'apparence de la peau. Une supplémentation alimentaire et topique a d'importantes répercussions sur la composition en AG de la peau et la synthèse d'eicosanoïdes. Les $\omega 6$ sont nécessaires pour les fonctions de barrière cutanée et d'intégrité de la structure. Une supplémentation en $\omega 6$ atténue les symptômes associés à la sensibilité de la peau et aux troubles inflammatoires cutanés.

5. Action chez la femme enceinte et allaitante

a) *Rôle des omégas 6 chez la femme enceinte : étude clinique réalisée en Corée « Lien entre l'apport maternel en omégas 6 et l'état de santé du nourrisson. »*

De nombreuses études ont montré qu'il existe un lien entre l'apport maternel d'AG lors de la grossesse et le poids et la taille de naissance du nourrisson. Les carences d'apports d'AG chez la mère lors de la grossesse ont des conséquences négatives sur le fœtus : son développement dépend entièrement de l'approvisionnement maternel en AG, notamment en DHA et en ARA qui jouent un rôle important dans le développement fœtal. Cette étude a été réalisée en Corée dans le but d'estimer l'apport des femmes coréennes en AG lors de leur grossesse et d'étudier la relation entre l'apport en AG et l'état de santé de l'enfant.

➤ Méthodes

Cette étude a été réalisée sur 1497 femmes enceintes de 12 à 28 semaines entre août 2006 et décembre 2010. Des entretiens individuels ont été réalisés afin de collecter des informations d'ordres générales (socioéconomique, démographique, état de santé, consommation d'alcool et de tabac). L'indice de masse corporelle avant la grossesse a été calculé pour chaque femme. Un bilan alimentaire a été réalisé pour chacune d'entre elles par le rappel des 24 heures : il s'agit du recueil de tout aliment et boisson consommés durant les dernières 24 heures. Afin d'évaluer le lien entre l'apport d'AG lors de la grossesse et le poids du bébé à la naissance, une analyse de régression linéaire (= méthode statistique permettant de modéliser des relations entre différentes variables) a été réalisée.

➤ Résultats

L'âge moyen des mères était de $30,2 \pm 3,7$ ans, 56,9% des femmes ont pris des suppléments nutritionnels. L'apport énergétique moyen était de $1760,4 \pm 494$ kcal par jour et l'apport moyen en graisse de $46,2 \pm 23,7$ g par jour. L'apport en AG est résumé dans le tableau 11. Nous pouvons remarquer que l'apport moyen en $\omega 3$ est de 1,47 g par jour, celui en $\omega 6$ est de 10,73 g par jour et le rapport moyen $\omega 6/\omega 3$ est de 9,82.

	Mean \pm SD*	Range*
TFA, g	43.51 \pm 25.53	0.48–205.36
SFA, g	14.78 \pm 9.99	0.07–85.37
MUFA, g	16.60 \pm 11.15	0.12–90.11
PUFA, g	11.90 \pm 6.70	0.29–54.82
Total n-3 FA, g	1.47 \pm 1.45	0.04–11.88
18:3 n-3, g	1.05 \pm 0.78	0.02–8.06
20:4 n-3, g	0.00 \pm 0.02	0.00–0.00
20:5 n-3, g	0.14 \pm 0.35	0.00–3.43
22:5 n-3, g	0.01 \pm 0.03	0.00–1.00
22:6 n-3, g	0.30 \pm 0.83	0.00–9.76
Total n-6 FA, g	10.73 \pm 6.34	0.44–50.88
18:2 n-6, g	9.99 \pm 6.09	0.03–49.79
20:2 n-6, g	0.07 \pm 0.12	0.00–1.00
20:3 n-6, g	0.09 \pm 0.08	0.00–1.00
20:4 n-6, g	0.06 \pm 0.10	0.00–0.85
22:5 n-6, g	0.02 \pm 0.10	0.00–1.00
n-6/n-3	9.82 \pm 7.00	0.31–63.00

Tableau 11. Apport quotidien en AG maternels (79)

TFA= AG totaux, SFA= AGS, MUFA=AGMI, PUFA=AGPI

L'analyse de régression multiple montre que l'apport total en $\omega 6$ maternel est négativement associé au poids et à la taille de naissance du bébé. Le mécanisme n'a pas été établi mais les chercheurs ont remarqué que les femmes qui consommaient en fin de grossesse une quantité importante d'ARA et d' $\omega 6$ totaux avaient des bébés ayant un poids de naissance insuffisant. Les $\omega 3$ et $\omega 6$ utilisent les mêmes enzymes pour leur métabolisme ; une augmentation des $\omega 6$ inhibe la conversion des $\omega 3$. Les $\omega 3$ améliorent la fluidité des membranes et l'activité des récepteurs en augmentant la vasodilatation, il est donc possible que ces AG augmentent le taux de croissance du fœtus en augmentant le débit sanguin placentaire et en diminuant la viscosité sanguine. Ainsi, il a été suggéré que le faible poids de naissance lors d'un apport élevé en $\omega 6$ soit lié à l'inhibition de l'effet positif des $\omega 3$ sur la croissance fœtale.

➤ Conclusion

Les régimes occidentaux actuels sont riches en $\omega 6$ et pauvres en $\omega 3$; dans cette étude, l'apport en $\omega 3$ est relativement élevé c'est pourquoi nous pouvons supposer que chez les femmes occidentales, les résultats ne seront pas les mêmes.

Cette étude a des limites :

- L'apport journalier en AG est difficile à évaluer avec le rappel des 24 heures ;
- Il manque des données sur les types de suppléments de ces femmes et sur les $\omega 3$ et $\omega 6$ plasmatiques.

Enfin, nous pouvons conclure qu'un taux élevé d'oméga 6 chez la femme enceinte a des répercussions négatives sur le fœtus (faible poids de naissance). Malgré la consommation de produits riches en $\omega 3$, le rapport $\omega 6/\omega 3$ est largement supérieur aux recommandations, c'est pourquoi il est conseillé à ces femmes de revoir leur alimentation.

b) Rôle des omégas 6 chez la femme allaitante

La croissance et le développement du nourrisson commencent dans l'utérus de la mère et se poursuivent pendant les premières années de la vie. L'allaitement au sein permet une nutrition optimale pour ce développement. La teneur en matières grasses du lait maternel est très importante, surtout celle en DHA et en ARA. Il s'agit des 2 AGPI qui sont fortement présents dans le cerveau, dès le dernier trimestre de grossesse. Ils jouent un rôle clé dans la structure et la fonction des tissus humains, dans la réponse immunitaire et dans le développement du cerveau et de la rétine.

Dans le lait maternel, les principaux AGPI retrouvés sont l'ARA, le LA et le DHA (en quantité plus faible que les 2 premiers). En revanche, la composition du lait dépend de l'alimentation de la mère. Les femmes ayant un régime occidental ont des taux d'oméga 6 très élevés dans leur lait, et des taux d'oméga 3 faible ; le rapport n-6/n-3 est alors largement supérieur aux recommandations.

De plus, l'ARA est fortement impliqué dans la réponse immune et dans la modulation de la réponse inflammatoire. Cet AGPI a ainsi un rôle potentiel dans les affections inflammatoires courantes de l'enfance tel que l'asthme, l'eczéma, la dermatite atopique et les allergies alimentaires. (32)

Une étude a été réalisée aux États-Unis sur des mères allaitantes. Le but de cette étude était d'évaluer la relation entre la composition en AG du lait maternel et le risque de développement de pathologies allergiques et asthmatique chez enfant âgé de 6 à 12 mois. Des tests cutanés ont été réalisées afin d'évaluer la sensibilité aux allergènes et les symptômes d'asthme du nourrisson. La composition en AG du lait maternel a été mesurée 2 semaines après l'accouchement. Les résultats des pricks tests ont montré que les nourrissons de 12 mois dont les mères ont des taux plus importants en oméga 3 sont moins susceptibles d'avoir un test positif c'est-à-dire d'être allergique que ceux dont les mères ont un taux important en oméga 6. De plus, les nourrissons dont les mères ont des taux élevés d'oméga 6 dans le lait sont 3 fois plus susceptibles de développer un asthme. Les omégas 3 ne sont pas protecteurs vis-à-vis de l'asthme mais diminuent la sensibilité aux allergènes. (33)

C. Aliments riches en omégas 6

1. Aliments riches en LA

Les aliments les plus riches en LA sont résumés dans le tableau 12 :

Nom de l'aliment	Teneur moyenne en LA (g/100g)
Huile de pépins de raisin	65
Huile de noix	56,1
Huile de tournesol	54,4
Huile de maïs	54,1
Noix séchées	36,1
Graine de tournesol	27,8
Noix de pécan	22,1
Huile de colza	19,4
Huile de lin	13,5
Cacahuète	12,9
Amande	11,6
Noisette	5,25
Graine de lin	4,31

Tableau 12. Teneur moyenne en LA (g/100g) dans les aliments (34)

2. Aliments riches en ARA

Les aliments les plus riches en ARA sont résumés dans le tableau 13 :

Nom de l'aliment	Teneur moyenne en ARA (g/100g)
Jaune d'œuf en poudre	0,83
Cœur de poulet cru	0,72
Foie de morue cru	0,66
Confit de canard	0,37
Escalope de veau crue	0,22
Entrecôte de bœuf crue	0,22
Thon cru	0,19

Tableau 13. Teneur moyenne en ARA (g/100g) dans les aliments (35)

IV. Actions cérébrales des omégas 3 et 6

A. Généralités

« Le cerveau humain est situé dans la tête et est protégé par le crâne. Il régule les autres systèmes d'organes du corps ; il constitue le siège des fonctions cognitives. Il s'agit d'une structure très complexe, qui peut renfermer des milliards de neurones : ce sont les cellules cérébrales qui communiquent entre elles par le biais de longues fibres appelées axones. Ces axones permettent de transmettre l'influx nerveux à des cellules spécifiques. Il existe un deuxième type de cellule : les cellules gliales qui assurent des fonctions très diversifiées. »
(36)

L'ARA et le DHA sont les 2 AGPI les plus abondants du cerveau. Ils sont apportés par le sang, via l'alimentation ou via la métabolisation hépatique de LA et d'ALA respectivement. Leur passage du sang vers le cerveau se fait librement, sans l'intermédiaire de transporteurs. En revanche, parmi les AGPI, seuls le DHA et l'ARA sont maintenus dans le cerveau, les autres sont dégradés après leur passage cérébral. L'incorporation des AGPI est la plus forte au

cours du développement cérébral, et ces AG s'accumulent dans le cerveau, dès le stade fœtal. Dans le cerveau adulte, il n'y a pas d'accumulation mais leur niveau est maintenu par un *turnover* régulier. Dans le cerveau, la demi-vie (= « temps mis par une substance (molécule, médicament ou autre pour perdre la moitié de son activité pharmacologique ou physiologique ») de l'ARA est de 147 jours, contre 773 jours pour le DHA et les besoins sont de 18 mg par jour pour l'ARA et 4 mg par jour pour le DHA. De plus, l'organisme est capable de modifier les demi-vies de ces AG lorsque leurs apports sont très faibles voire nuls afin de préserver le cerveau.

Par ailleurs, dans le cerveau, l'ARA et le DHA sont pris en charge par des enzymes pour être associé aux phospholipides membranaires des cellules cérébrales. Sous l'action de la phospholipase A2, ces AG sont libérés des phospholipides membranaires pour générer des dérivés impliqués dans la neurotransmission ou la neuroinflammation. L'activation de cette enzyme se fait par des récepteurs synaptiques (tel que le récepteur à la dopamine, à l'acétylcholine, à la sérotonine ou au glutamate) et par l'inflammation. En fonction du signal, l'ARA ou le DHA sera libéré. Ces AG vont alors être métabolisés en médiateurs lipidiques par des Cox, Lox ou cytochromes P450 en médiateurs différents, qui auront des rôles différents. Les médiateurs issus de l'ARA sont nombreux et sont pro inflammatoires, contrairement aux médiateurs issus du DHA qui sont anti-inflammatoires et moins nombreux. (Figure 35) (37)

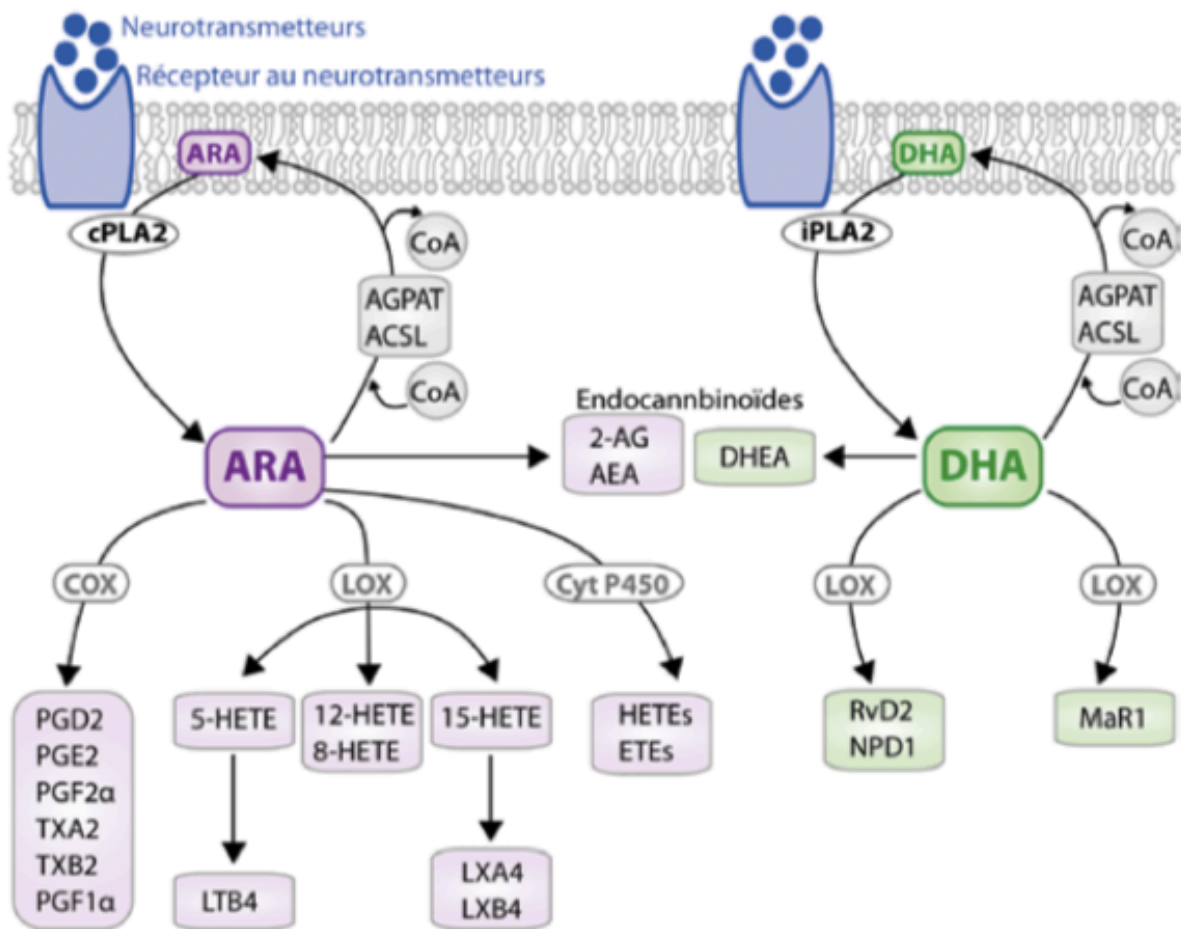


Figure 35. Métabolisme de l'ARA et du DHA dans le cerveau (37)

Enfin, au niveau des synapses, les AGPI ont différents rôles :

- Ils modulent la dynamique des membranes et donc la fonctionnalité et le trafic de nombreuses protéines transmembranaires présentes à la synapse ;
- Ils activent des voies de signalisations neuronales via leur action sur les récepteurs synaptiques ;
- Ce sont des précurseurs d'endocannabinoïdes (qui dérivent majoritairement de l'ARA) : ce sont d'importants neuromodulateurs dans le système nerveux qui régulent l'efficacité synaptique. (37)

B. Rôles des AGPI oméga 3

« 60 % de la masse du cerveau est constitué d'acides gras et 70% d'entre eux sont des omégas 3. Il s'agit surtout d'oméga 3 de type DHA qui améliorent la fluidité des membranes du cerveau. » (38)

Ces AG sont impliqués dans de nombreuses fonctions cérébrales tel que la mémoire, la vision, les troubles de l'humeur et la dépression.

1. Action sur la mémoire

Des chercheurs de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (CNRS/Université Nice Sophia Antipolis), de l'unité Compartimentation et dynamique cellulaires (CNRS/Institut Curie/UPMC) de l'Inserm et de l'université de Poitiers se sont intéressés aux rôles des lipides dans les membranes cellulaires. Leurs résultats ont été publiés le 8 août 2014 dans la revue *Science*.

La présence d'oméga 3 dans les membranes cellulaires permet de les rendre plus fluides et plus malléables. Cette fluidité est d'autant plus importante que ces dernières sont régulièrement déformées et découpées pour former des vésicules (ce phénomène est appelé « endocytose ») contenant des neurotransmetteurs, qui sont transmises vers les neurones. La dynamine et l'endophiline sont des protéines qui permettent de déformer et découper la membrane cellulaire. Au niveau des neurones, les vésicules vont libérer les neurotransmetteurs et jouer le rôle de transmission de message nerveux. Après la libération des neurotransmetteurs, ces vésicules sont très rapidement reformées : on parle de recyclage synaptique. Dans ces travaux, les chercheurs montrent que les membranes riches en AGPI sont beaucoup plus sensibles à l'action de la dynamine et l'endophiline et rendent aussi les membranes plus malléables et ainsi accélérer le recyclage des vésicules synaptiques : ceci est un avantage majeur pour les fonctions cognitives. (39)

Les chercheurs ont comparés la sensibilité des membranes contenant des AGMI et des AGPI à la dynamine et l'endophiline. Après addition des 2 molécules, les membranes riches en AGPI subissent de multiples fissions en quelques secondes (Figure 36).

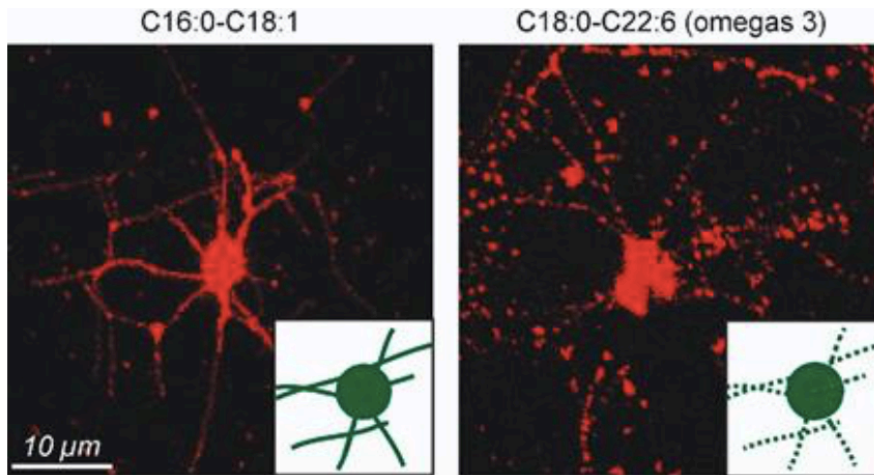


Figure 36. Membranes riches en AGMI (gauche) et en AGPI (droite) après addition de dynamine et d'endophiline (39)

Ils ont également comparés la formation de vésicules d'endocytose au niveau des membranes contenant ou pas des AGPI. En 5 minutes, le nombre de vésicules formées est augmentée de près de 10 fois, ce qui reflète une endocytose facilitée (Figure 37).

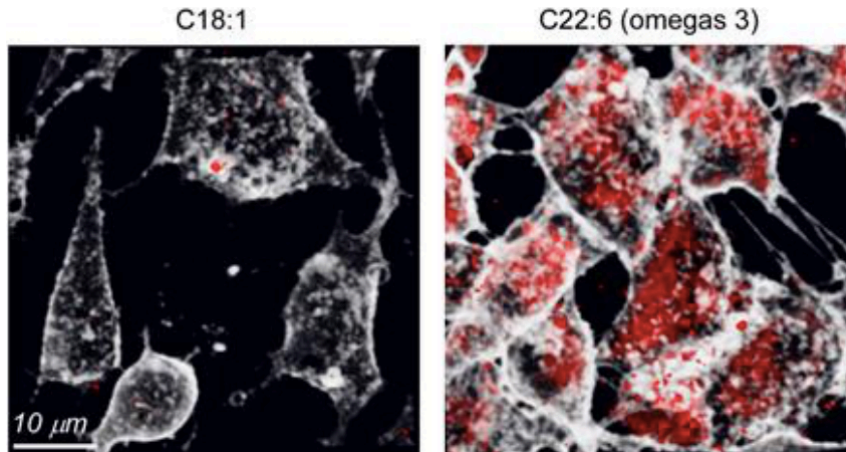


Figure 37. Endocytose de transferrine dans les cellules contenant des AGPI dans leurs membranes (à droite) par rapport à celle de cellules qui en sont dépourvues (à gauche) (39)

Nous pouvons donc conclure que les omégas 3, en particulier le DHA qui est présent majoritairement dans le cerveau, permettent d'améliorer les fonctions cognitives en facilitant les étapes de déformation et de scission des membranes et ainsi favorisent un recyclage rapide des vésicules synaptiques. (40)

2. Action sur la vision

Les AGPI ω 3 et plus particulièrement le DHA sont fortement impliqués dans la vision. En effet, la rétine est très riche en DHA. Beaucoup de recherches ont été menées et elles ont démontré que le DHA permet :

- La prévention de la perte de vision liée à l'âge en limitant dans la rétine l'A2E, qui est une substance toxique. Le DHA est un précurseur de la neuroprotectine D1, substance anti-inflammatoire, qui protège la rétine ;
- La protection des yeux en limitant l'angiogenèse et la prolifération des cellules endothéliales ;
- Le maintien de l'intégrité des membranes lipidiques dans la rétine. Le DHA participe à la régénération de la rhodopsine, pigment visuel qui intervient dans la transformation du message lumineux en image.

Ainsi, les ω 3 contribuent à prévenir le risque de Dégénérescence Maculaire liée à l'Age (DMLA) et de syndrome des yeux secs et pourraient présenter un intérêt en cas de glaucome et de rétinopathie (Figure 38).



Figure 38. Rôles des AGPI oméga 3 sur la vision (43)

a) *Les oméga 3 dans la prévention de la DMLA*

« La DMLA est une maladie dégénérative de la rétine d'évolution chronique qui débute après l'âge de 50 ans. Elle touche sélectivement la région maculaire, c'est à dire la zone centrale de la rétine, entraînant une perte progressive de la vision centrale. Elle laisse habituellement intacte la vision périphérique ou latérale. » (41)

Le cristallin est la lentille de l'œil : il recueille la lumière et la concentre sur la rétine qui assure la conversion des signaux lumineux en signaux électriques par l'intermédiaire de photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Le DHA représente plus de 50% des lipides de ces photorécepteurs (Figure 39). (42)

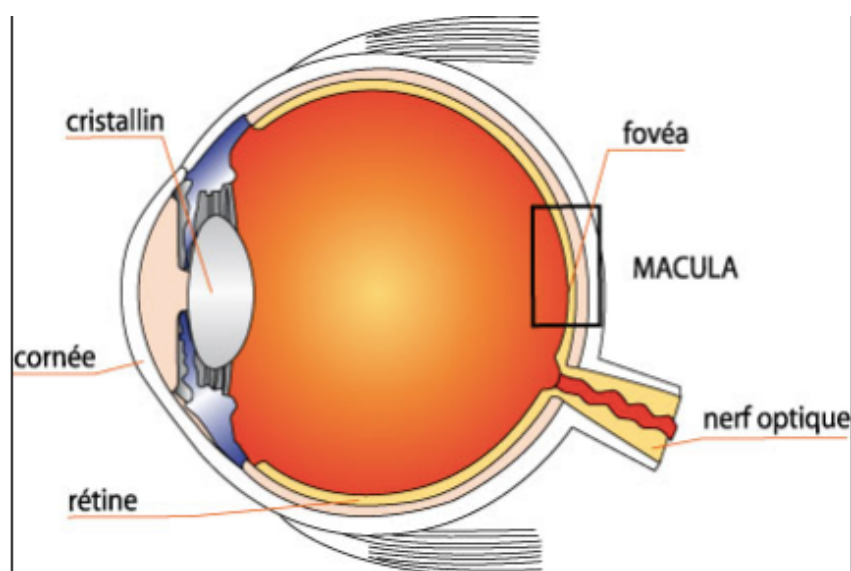


Figure 39. Structure de l'œil (41)

Ainsi, une personne atteinte de DMLA perd toute vision centrale (c'est-à-dire celle qui permet de lire et de reconnaître les visages) mais conserve la vision périphérique.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des oméga 3, et surtout du DHA dans la prévention de la DMLA. En effet, une étude australienne a montré qu'une consommation régulière de poisson permet une diminution significative de développer une DMLA. De plus, une étude américaine montre qu'une consommation importante de graisses végétales, d'AGMI et d'oméga 6 augmente le risque de DMLA. En revanche, une consommation importante d'oméga 3 réduit ce risque.

Cet effet est lié au triple rôle du DHA :

- Rôle structurel : il entre dans la composition des membranes cellulaires des cônes et des bâtonnets ;
- Rôle fonctionnel : il facilite la régénération de la rhodopsine. En effet, lorsque la lumière arrive sur ce photopigment, cette dernière se « casse ». Le DHA facilite sa régénération ;
- Rôle protecteur : le DHA protège les vaisseaux de la rétine mais augmente aussi l'activité d'une enzyme (lipase acide lysosomiale) qui aide à éliminer les déchets de la rétine. L'accumulation excessive de débris non digérés déclenche la DMLA. (42)

Une méta-analyse réalisée en 2008 a révélé que la consommation de poisson au moins 2 fois par semaine réduit le risque de DMLA précoce de 24% et de DMLA avancée de 34% et la prise de doses élevées d'oméga 3 diminue de 38% le risque de DMLA avancée (Figure 40). (43)

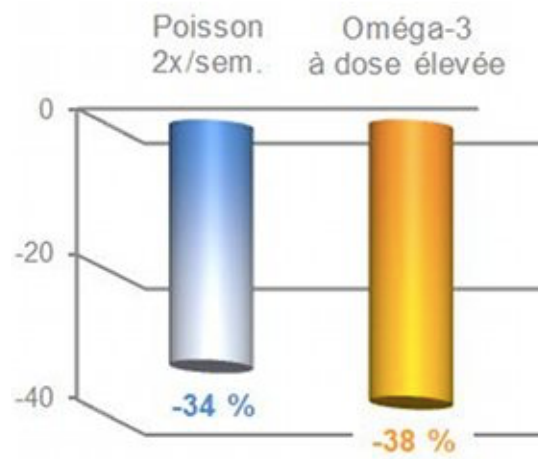


Figure 40. Effets de la consommation de poisson et d'oméga 3 sur l'évolution de la DMLA avancée (43)

b) *Les omégas 3 dans la prévention du syndrome des yeux secs*

« Le syndrome des yeux secs se caractérise par une baisse de production des larmes ou une modification dans leur composition. Les personnes atteintes de sécheresse oculaire peuvent ressentir de l'inconfort (picotements, irritation), avec parfois une vision floue. » (43) Dans une revue réalisée en 2010 par Roncone M, Bartlett H et Eperjesi F, il a été démontré que les omégas 3 exercent une action anti-inflammatoire sur la glande lacrymale, empêchant l'apoptose des cellules épithéliales sécrétoires, ce qui contribue à protéger le film lacrymal et la cornée. (43) (44)

De plus, l'huile de lin, l'EPA et le DHA administrés en association, aident à augmenter la production et le volume des larmes. Ceci s'explique par le fait que le métabolisme des omégas 3 conduit à la production de résolvine, qui est un médiateur favorisant la synthèse de larmes, la protection de la cornée et qui diminue l'inflammation des yeux secs. (43)

Dans une étude réalisée en double aveugle par Kangari H1, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, Khabazkhoob M, une supplémentation d'EPA (180 mg 2 fois par jour) et de DHA (120 mg 2 fois par jour) pendant 30 jours permet une diminution du taux d'évaporation des larmes, une amélioration des symptômes de la sécheresse oculaire et à une augmentation des sécrétions (Figure 41). (45) (46)

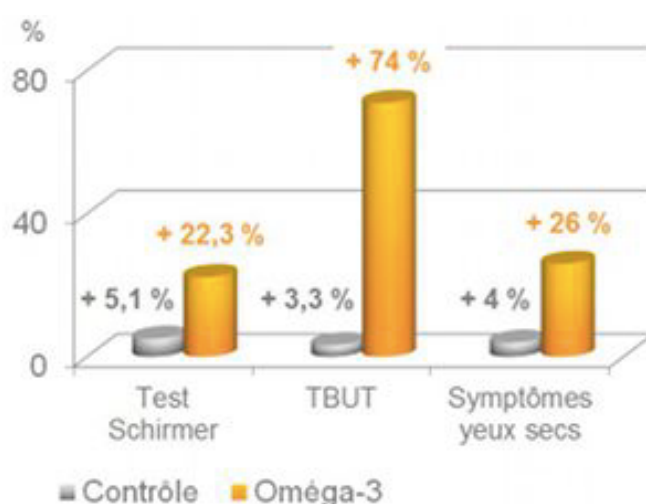


Figure 41. Évaluation du pourcentage de changement de différents paramètres dans le groupe contrôle et dans le groupe recevant des omégas 3 (43)

Test Schirmer : mesure l'intensité de la sécrétion lacrymale

TBUT (Tear Break Up Time) : mesure le temps que prend le film lacrymal pour recouvrir de manière homogène et cohérente la surface oculaire

c) *Les omégas 3 et les autres pathologies oculaires (glaucome et rétinopathies)*

Le glaucome

Le glaucome est une pathologie oculaire complexe, dans laquelle il y a une augmentation de la pression oculaire qui atteint le nerf optique et entraîne une perte progressive du champ visuel. La pression n'est pas le seul facteur de risque, l'inflammation et le stress oxydant jouent probablement un rôle non négligeable. De plus, la partie avant de l'œil est rempli d'un liquide appelé humeur aqueuse. Ce liquide, en temps normal, s'écoule dans une zone appelé « angle de la chambre antérieur » via un filtre appelé trabéculum. Tout phénomène qui bloque ou qui ralentit l'écoulement de ce liquide hors de l'œil entraîne une accumulation de l'humeur aqueuse dans l'œil, à l'origine de l'augmentation de pression. (47)

Il existe principalement 2 types de glaucome :

- Le glaucome à angle ouvert : le plus fréquent, il s'agit de la forme chronique. Le trabéculum devient moins perméable et l'humeur aqueuse s'accumule dans l'œil entraînant une augmentation de la pression intraoculaire. Cette pression abime progressivement le nerf optique.
- Le glaucome à angle fermé : il s'agit de la forme aigüe, qui est une urgence. Dans ce cas, le trabéculum est obstrué par l'iris, l'humeur aqueuse n'est alors pas évacuée de l'œil.

Le glaucome a angle fermé étant moins fréquent, nous allons donc prendre en compte uniquement le glaucome chronique.

Une étude rapporte des taux d'EPA et de DHA diminués dans le glaucome à angle ouvert. Ces AGPI pourraient réguler la circulation et le flux sanguin via le métabolisme des PG. Ces omégas 3 ont également un effet neuroprotecteur par la synthèse de certaines cytokines qui inhibent le TNF- α (cytokine fortement impliquée dans l'inflammation).

Dans une étude, des rats ont été soumis pendant 5 mois à des régimes plus ou moins riches en oméga 3. Il a été observé à la fin de l'étude une diminution de la pression intraoculaire chez

les rats qui avaient de forts taux de DHA. Ceci est probablement dû à une augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse, grâce au DHA. (48)

Les rétinopathies

Le terme rétinopathie s'applique à tout dommage infligé aux vaisseaux sanguins de la rétine. Ce terme regroupe toutes les pathologies liées à la rétine (d'origine vasculaire et dégénérative).

« La rétinopathie diabétique est une complication du diabète sucré. L'excès de sucre dans le sang fragilise la paroi des petits vaisseaux rétiniens qui peuvent alors se rompre. » (43) Trois processus sont impliqués dans cette pathologie :

- L'inflammation,
- Le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie chronique,
- L'angiogenèse excessive.

Parmi les oméga 3, l'ALA, l'EPA et le DHA peuvent avoir un intérêt dans la prévention de la rétinopathie diabétique. L'ALA possède des propriétés neuroprotectives. Il a été démontré chez le rongeur que l'ALA peut réduire les taux de médiateurs inflammatoires et inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires. Chez l'homme, il a été prouvé que l'ALA prévient les dommages sur les cellules endothéliales et celles de la rétine en empêchant leur mort cellulaire induite par le stress oxydatif. L'EPA est capable de moduler la réponse inflammatoire, en agissant sur les voies de signalisation intracellulaires ainsi que sur l'expression des gènes de divers médiateurs inflammatoires. Cet AGPI peut aussi inhiber la conversion de l'ARA en médiateurs inflammatoires. Dans des études animales, l'EPA réduit l'angiogenèse via son action sur l'expression du facteur de croissance VEGF. Enfin, le DHA inhibe de nombreux médiateurs inflammatoires. Comme l'EPA, il diminue la néovascularisation. (49)

3. Action sur les troubles de l'humeur et la dépression

De nombreuses données chez l'homme associent une diminution des taux sanguins et cérébraux des oméga 3 à la dépression, la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer. Une étude réalisée sur des souris montre qu'un apport alimentaire déséquilibré perturbe leur comportement émotionnel. Les chercheurs montrent qu'une carence en ces AGPI conduit à un

stress chronique et un comportement anxieux, via la modulation du cortex préfrontal. Ils montrent également le rôle d'un régime riche en oméga 3 pour la prévention de la dépression. (50)

De plus, une étude a été menée par des chercheurs de l'INSERM et de l'INRA sur les pathologies développées chez des souris adultes ayant eu un régime faible en oméga 3 à l'adolescence, jusqu'à l'âge adulte. Les souris ont été divisées en 2 groupes : le groupe témoin a reçu un régime contenant 6% de matière grasse, sous forme d'huile de tournesol (riche en LA) et le groupe contrôle a reçu un régime contenant 6% de matière grasse, sous forme d'huile de colza (riche en ALA). Différents tests comportementaux ont été réalisés. Les chercheurs ont remarqué que chez les souris du groupe contrôle (qui ont eu un régime pauvre en oméga 3 dès l'adolescence), les taux d'AG dans le cortex préfrontal et au niveau du noyau accumbens étaient largement diminués. Ces 2 régions du cerveau sont impliquées respectivement dans les fonctions cognitives complexes (prise de décision, raisonnement) et dans la régulation de la récompense et des émotions. Les chercheurs ont découvert que dans ces 2 zones du cerveau, au niveau des synapses neuronales, deux formes élémentaires d'apprentissage neuronal sont altérées chez les souris déficientes en oméga 3.

Par ailleurs, en situation inflammatoire, les cytokines pro-inflammatoires périphériques agissent sur les cellules microgliales et entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau du cerveau qui vont agir sur les neurones. Ceci est alors à l'origine de l'altération du bien-être (comportement de maladie, troubles de l'humeur et de la cognition) (Figure 42).

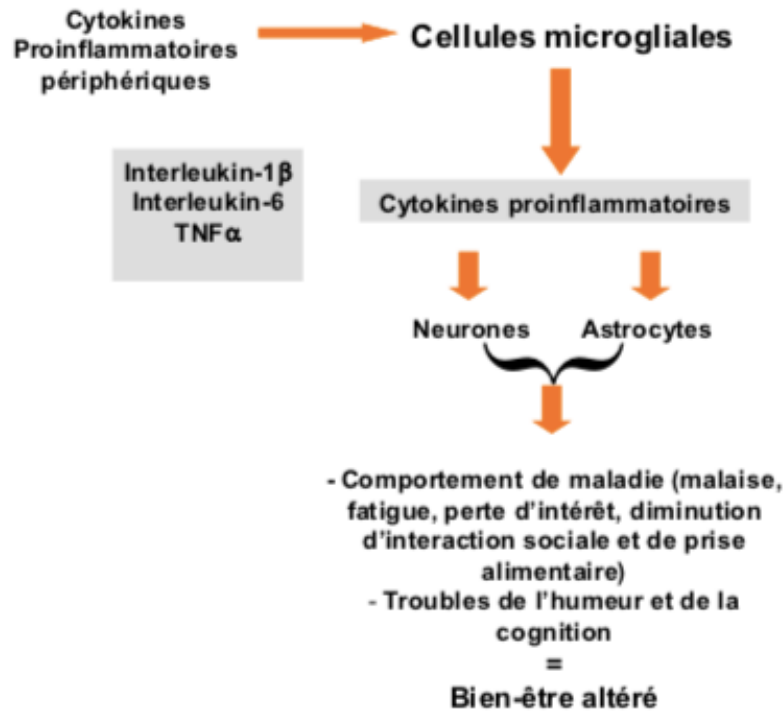


Figure 42. Effets des cytokines pro-inflammatoire sur le bien-être (51)

Ainsi, il a été démontré *in vitro* que le DHA inhibe la synthèse de facteurs inflammatoires. Dans une étude portant sur des sujets dépressifs traités par des antidépresseurs, une supplémentation en EPA (1 à 2g par jour) ou en EPA et DHA (respectivement 1g et 150 mg par jour) permet une amélioration de la symptomatologie dépressive. (51) L'alimentation est donc un facteur très important, qui influence fortement les fonctions cérébrales, dès le jeune âge et qui a des répercussions à l'âge adulte. (52)

C. Rôles des AGPI oméga 6

L'ARA est le deuxième AGPI le plus abondant du cerveau (après le DHA). Chez l'adulte, l'apport journalier d'ARA au cerveau à partir de la circulation générale est de 3 à 5%. La barrière hémato-encéphalique est une barrière, composée de cellules endothéliales, qui sépare la circulation sanguine du système nerveux central. Les cellules endothéliales du cerveau, contrairement aux cellules neuronales, présentent une composition membranaire riche en AGPI n-6 (l'ARA représente 27% des AG totaux contre 10% dans le cortex cérébral), à

l'image des tissus périphériques et se distinguent donc à ce titre des cellules neuronales. Lors d'une activation neuronale, par suite d'une stimulation, le DHA et l'ARA sont libérés dans le microenvironnement neuronal. L'ARA va alors être métabolisé en PG qui participent à la physiologie neuronale et gliale mais aussi agissent sur la vasodilatation des vaisseaux du cerveau.

Les AGPI n-6 sont impliqués dans les maux de tête chronique mais également dans la dépression.

1. AGPI oméga 6 et céphalée chronique

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence de maux de tête au moins une fois par an chez l'adulte représente 47%. Il s'agit d'un problème mondial : 50 à 75% des adultes de 18 à 65 ans ont souffert de céphalées au cours de la dernière année dont 10% ont souffert de migraine. De plus, 1,7 à 5 % de la population adulte mondiale a des céphalées 2 semaines ou plus par mois. La céphalée est douloureuse mais surtout invalidante, elle altère la qualité de vie : affecte la vie familiale, sociale et professionnelle. Les maux de têtes chroniques prédisposent à d'autres pathologies, comme la dépression qui est 3 fois plus fréquente chez les personnes migraineuses. On parle de chronicité lorsque les maux de tête sont présents au moins 4 heures et au moins toutes les 2 semaines par mois pendant 3 mois. (53)

Il existe 3 types de douleurs :

- La douleur nociceptive : elle implique des fibres nerveuses périphériques ;
- La douleur inflammatoire : elle implique des lésions tissulaires et une infiltration de cellules immunitaires ;
- La douleur pathologique : elle comprend la douleur neuropathique et la douleur dysfonctionnelle (ex : fibromyalgie, céphalée de tension). (54)

Les AGPI oméga 3 et oméga 6 sont impliqués dans la réponse douloureuse par des médiateurs lipidiques : les PG, les LT, les résolvines et les marésines. En général, les médiateurs dérivés de l'ARA sont pro-inflammatoires et pro nociceptifs à l'opposé des médiateurs dérivés des omégas 3 qui sont anti-inflammatoires et analgésiques (protectines, marésines, résolvines). Dans la douleur chronique, des stimuli mécaniques, chimiques ou thermiques déclenchent une activité intense des nocicepteurs (récepteurs à la douleur) qui transmettent des signaux au

système nerveux central. Selon les tissus et le type de douleur, les mécanismes sous-jacents sont différents. Par exemple, la PGE2 est à l'origine d'une douleur de type migraine et du mal de tête chronique. La réponse inflammatoire génère de la chaleur, ce qui est à l'origine de la douleur. Le LA oxydé généré par des lésions cellulaires produit des métabolites qui augmentent la sensibilité à la chaleur et donc à la douleur. En revanche, les oméga 3 ont des propriétés analgésiques. Dans une étude, la PGE2 a été injecté à 12 patients souffrants de migraine, 75% de ces patients ont présenté une crise de migraine après l'injection. De plus, des PG ont été perfusé chez des volontaires sains : 100% des patients ont présenté des maux de tête. Contrairement aux PG, l'anandamide (neurotransmetteur cannabinoïde) dérivé de l'ARA avait des effets analgésiques important chez les animaux. Il a été démontré dans des études que les personnes souffrant de migraine chronique avaient des taux d'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien très inférieur à ceux des témoins sains, ce qui suggère que le système endocannabinoïde est altéré lors de la migraine chronique. (54)

Une étude clinique intitulée « *Altération ciblée des acides gras n-3 et n-6 alimentaires pour le traitement des maux de tête chroniques : essai randomisé* » a été réalisée par des chercheurs (Ramsden et al). Cette étude a été faite sur des patients souffrants de céphalées chroniques au moins 4 heures par jour, 15 jours par mois et pendant 3 mois. 67 patients ont été divisés en 2 groupes :

- Le premier groupe a eu une alimentation riche en oméga 3 et pauvre en oméga 6 ;
- Le deuxième groupe a eu un régime pauvre en oméga 6 uniquement.

Ces régimes ont été fait pendant 12 semaines pour les 2 groupes. Ainsi, ces chercheurs ont remarqué une amélioration significative des céphalées pour les 2 groupes, mais cette amélioration était nettement plus importante pour le groupe ayant reçu des oméga 3 en plus du régime faible en oméga 6. Les résultats de cette étude montrent (Tableau 14) :

- ✓ Diminution du nombre d'heure de céphalées par jour ;
- ✓ Diminution du nombre de jours de céphalées par mois ;
- ✓ Diminution de la probabilité de maux de tête sévères.

Ces résultats sont observés pour les 2 groupes, en revanche le groupe ayant reçu une alimentation riche en oméga 3 et pauvre en oméga 6 a une amélioration plus importante que le groupe ayant eu une alimentation pauvre en oméga 6 seule.

Clinical outcome	Low n-6/ high n-3 LC-PUFA	Low n-6 PUFA	P*
HIT-6, score	-7.5 (-4.9, -10.2)	-2.1 (-0.99, -3.2)	<0.001
Headache days/month	-8.8 (-5.4, -12.2)	-4.0 (-1.45, -6.55)	0.02
Headache hours/day	-4.6	-1.2	0.01
Probability of a severe headache day, %	-28 (-44, -13)	-7.8 (-15, -1)	0.02

*Between-group comparison

Tableau 14: modification des résultats cliniques après 12 semaines de régime pauvre en oméga 6/riche en oméga 3 ou pauvre en oméga 6 chez 56 patients présentant des céphalées chroniques (54)

HIT= test de choc sur les maux de tête

Il a également été montré, durant cette étude, que les taux d'ARA ont largement diminué dans les globules rouges (pour le premier groupe) et que les taux d'EPA et DHA ont augmenté (pour les 2 groupes). Le régime pauvre en oméga 6 et riche en oméga 3 a permis d'augmenter la synthèse des résolvines anti nociceptives dérivées de DHA et d'EPA et de diminuer les eicosanoïdes pro nociceptifs dérivés du LA (HODE) et de l'ARA (HETE).

Nous pouvons donc conclure qu'un régime riche en oméga 6 (ratio $\omega 6 / \omega 3$ élevé) est à l'origine de maux de tête chroniques. Une modification de l'alimentation (diminution de l'apport d'ARA, augmentation de l'apport de DHA et d'EPA) permet une diminution significative des céphalées chroniques, améliorant la qualité de vie de l'individu.

2. AGPI oméga 6 et dépression

Le trouble dépressif majeur est une pathologie mentale chronique, grave et récurrente caractérisée par une morbi-mortalité élevée, associée à une diminution substantielle de la qualité de vie. Selon l'OMS, cette pathologie représente 5 à 15% des pathologies dans les pays occidentaux. De plus, durant ces 10 dernières années, la dépression a fortement augmentée dans ces pays, et l'alimentation a également changé : forte diminution de la consommation d'oméga 3 et forte consommation d'oméga 6. Le ratio $\omega 6 / \omega 3$ est de 15 à 20

pour ces pays. Il a été noté que les patients déprimés avaient des taux d'oméga 3 très faibles dans le plasma et dans les phospholipides des membranes érythrocytaires.

Les AGPI $\omega 6$ et $\omega 3$ ont principalement 3 rôles biochimiques :

- **Synthèse d'eicosanoïdes** qui sont des molécules de signalisation très puissantes, avec une durée de vie très courte et qui agissent comme des stimulateurs. L'EPA et l'ARA entrent en compétition au niveau des Cox et Lox pour la synthèse de ces molécules. Ces eicosanoïdes sont des régulateurs de l'inflammation : ceux dérivés de l'ARA sont plutôt pro-inflammatoires et pro-thrombotiques alors que ceux dérivés de l'EPA sont plutôt anti-inflammatoires et anti-thrombotiques ;
- **Fluidité membranaire** : les phospholipides représentent plus de 60% des lipides membranaires dans neurones. La fluidité des membranes cellulaires augmente avec le nombre de doubles liaisons en position *cis* au niveau des AGPI. Le LA, l'ALA, l'ARA, l'EPA et le DHA ont respectivement 2,3,4,5 et 6 doubles liaisons c'est pourquoi les omégas 3 augmentent la fluidité plus que les omégas 6 ;
- **Seconds messagers et régulation de l'expression de gènes** : les AGPI jouent le rôle de second messager et vont activer certaines enzymes. Les omégas 3 peuvent moduler l'expression de certains gènes. (55)

a) *Physiopathologie de la dépression*

Différents mécanismes sont impliqués dans cette pathologie.

Tout d'abord, il est supposé que la dépression soit causée par une altération des neurotransmetteurs de monoamines tel que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, dans le cerveau. Cette hypothèse est à la base du traitement de la dépression. En effet, la plupart des antidépresseurs permettent d'augmenter la quantité de neurotransmetteurs disponible dans la fente synaptique (en inhibant leur recapture ou en inhibant les enzymes de dégradation). Toutefois, cette théorie a une limite : pourquoi l'effet des antidépresseurs est progressif et observé uniquement après plusieurs mois de traitement malgré une augmentation instantanée de la quantité de neurotransmetteur ?

De plus, un grand nombre d'études montrent une association entre la dépression et la production importante de cytokines pro-inflammatoires tel que le $TNF\alpha$, interleukine 6.

Par ailleurs, ces cytokines pro-inflammatoires activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui entraîne la libération de cortisol. Après hyper activation de cet axe, il y a une augmentation de la libération de corticotropine (ACTH = hormone qui stimule la glande corticosurrénale) et de cortisol (libération excessive) chez le patient déprimé. En temps normal, une rétroaction négative se produit : le cortisol synthétisé inhibe l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (afin d'éviter une surproduction de cortisol). Chez les patients déprimés, cette boucle de régulation n'est pas suffisante. Ainsi, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires chez le déprimé supprime la boucle de rétroaction négative en influençant l'expression des récepteurs des glucocorticoïdes mais également en diminuant la densité des récepteurs à l'ACTH.

Ensuite, la disponibilité des précurseurs de la sérotonine est aussi impliquée dans la pathologie. La sérotonine est synthétisée à partir de tryptophane, un acide aminé essentiel. Le tryptophane est catabolisé en kynurénine par 2 enzymes : l'indoleamine 2,3-dioxygénase et la tryptophane dioxygénase. La première enzyme est inductible par les cytokines pro-inflammatoires et la deuxième par le cortisol. Ainsi, une augmentation de cytokine pro-inflammatoire et de cortisol entraîne le tryptophane vers le catabolisme donc absence de synthèse de sérotonine. (55)

b) Rôles des AGPI dans la dépression

Les AGPI interviennent dans la dépression via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la fluidité des membranes.

Chez les patients déprimés, il a été prouvé que le rapport $\omega 6/\omega 3$ était très élevé et qu'il y a une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. Ce qui nous laisse penser qu'il y a une corrélation entre le rapport $\omega 6/\omega 3$, l'inflammation de bas grade et la dépression. Les cytokines pro-inflammatoires sur activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et avec le cortisol diminue la disponibilité des précurseurs de la sérotonine, à l'origine de la dépression.

De plus, la fluidité membranaire joue également un rôle important dans la dépression. En effet, il a été remarqué une diminution de cette fluidité membranaire chez les déprimés. Ceci est dû à une modification de la composition des AGPI (diminution des omégas 3,

augmentation oméga 6). Cette baisse de fluidité affecte les enzymes membranaires, l'activité des récepteurs et des canaux ioniques. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés chez des patients en dépression : la tendance suggère un effet positif d'un traitement par des oméga 3 (EPA et DHA). (55)

Nous pouvons donc conclure que le rapport n-6 /n-3 joue un rôle très important dans la dépression. Un rapport trop élevé est à l'origine d'une inflammation de bas grade, elle-même entraînant une surproduction de cortisol et diminution de la synthèse de sérotonine. La correction de l'alimentation joue en faveur de l'amélioration des symptômes de la dépression.

V. Ratio oméga 6 / oméga 3

Ce rapport est très important pour notre santé. En effet, l'idéal serait d'avoir un apport de 5 oméga 6 pour 1 oméga 3. Cependant, dans notre alimentation occidentale, ce n'est pas le cas : ce rapport se situe entre 10 et 30 oméga 6 pour 1 oméga 3 ; ce qui entraîne forcément des répercussions sur notre santé (Figure 43).

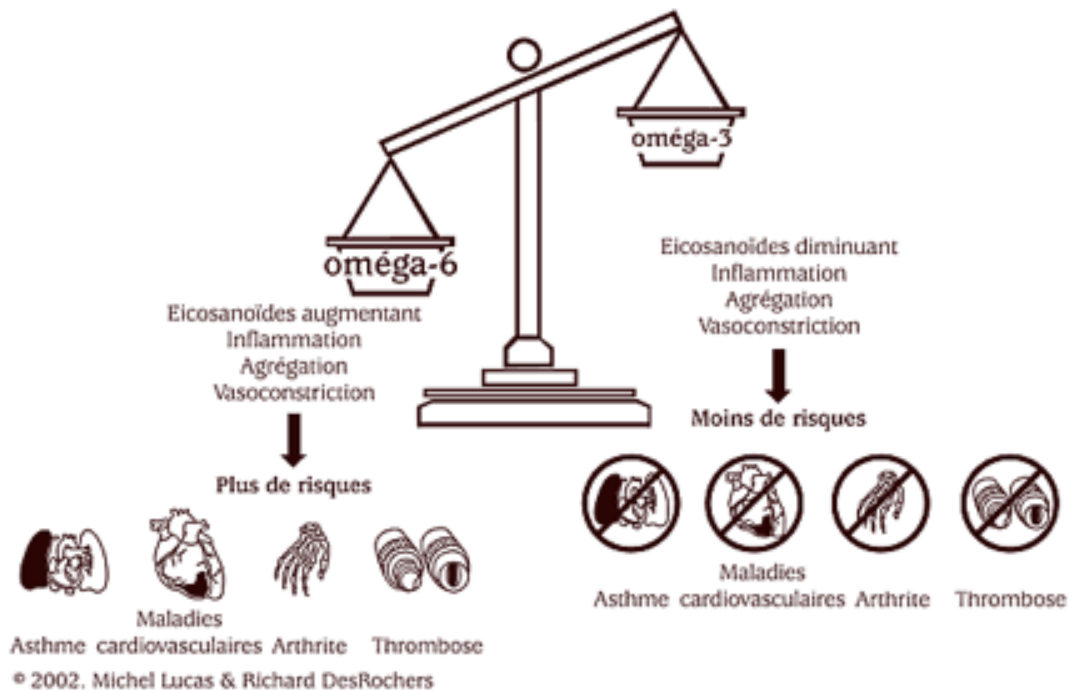


Figure 43. Conséquences du déséquilibre du rapport oméga 6 / oméga 3 (57)

Ce qui est encore plus grave est que l'excès d'oméga 6 empêche l'utilisation optimale des précurseurs des omégas 3. Leur métabolisme utilise les mêmes enzymes ($\Delta 6$ et $\Delta 5$ -désaturases), les mêmes vitamines et les mêmes minéraux ; c'est pourquoi un excès en oméga 6 mobilise ces enzymes et empêche l'organisme de réaliser correctement le métabolisme des omégas 3. (56). Autrement dit, un excès d'oméga 6 favoriserait la synthèse de l'acide arachidonique au détriment de l'EPA et DHA. Ainsi, il est tout aussi important de réduire son apport en oméga 6 que d'augmenter celui en oméga 3. L'apport en vitamines (B3, B6, C et E) et en minéraux (zinc, magnésium) est aussi très important car ces micronutriments participent au métabolisme de ces AG.

Selon le Dr Jean-Luc Bréda, « *ce déséquilibre aurait une part de responsabilité dans le taux de mortalité cardiaque et pourrait être corrigée par une alimentation adaptée. Les mesures diététiques permettent de diminuer de 65% la mortalité cardiaque chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde, particulièrement en diminuant le risque de mort subite.* » (57)

Par conséquent, un excès d'oméga 6 au détriment d'oméga 3 est à l'origine d'une inflammation de bas grade, par l'intermédiaire du thromboxane A2 (TXA2), entraînant à long terme des maladies cardiovasculaires, inflammatoires, cancéreuses et des maladies du système nerveux central.

A. Enquête INCA : Estimation des apports en acides linoléique et alpha-linolénique dans la population française.

« L'enquête Inca est une étude de consommation alimentaire individuelle portant sur un échantillon représentatif (méthode des quotas) des ménages de la population française et effectuée au cours des années 1998 et 1999. » (58)

1. Méthodologie

Durant cette enquête, la consommation alimentaire est évaluée sur 7 jours consécutifs. L'étude a porté sur 1985 personnes de plus de 15 ans, 1018 enfants (de plus de 3 ans) et adolescents, et s'est déroulée sur 11 mois.

A l'aide des données fournies par les tables Ciqual de l'Afssa, l'Observatoire des Consommations Alimentaires (OCA) a pu estimer la consommation d'ALA et de LA par tranche d'âge et par sexe.

Mais cette étude a aussi eu des limites :

- Certaines données de composition étaient incomplètes ;
- La méconnaissance de l'influence des traitements thermiques et technologiques ;
- Pour les poissons et les huiles, le type n'était pas toujours renseigné.

2. Résultats

Ainsi, l'OCA de l'Afssa a observé (Tableau 15) :

- Les apports moyens en ALA sont très faibles (entre 0,10 et 0,20g/j) quelque que soient l'âge et le sexe.
- Les apports moyens en LA sont trop élevés (entre 1 et 2g/j).
- Dans les 2 cas, ces apports moyens sont légèrement supérieurs chez les hommes, et ont tendance à augmenter avec l'âge pour les deux sexes.
- Le rapport LA / ALA est beaucoup trop élevé, supérieur à 10.

		Min	P5	Moy	P95	Max	ANC (2001)
18 : 2 n-6 (% de l'AET)	H	0,02	0,11	0,70	1,93	8,80	4,0
	F	0,01	0,11	0,75	2,24	18,65	4,0
18 : 3 n-3 (% de l'AET)	H	0,002	0,013	0,068	0,16	0,48	0,8
	F	0,001	0,014	0,072	0,17	0,47	0,8
Rapport 18:2 n-6 / 18:3 n-3	H	1,7	4,0	11,5	27,5	64,9	5
	F	1,0	3,9	12,7	31,6	65,0	5

Tableau 15. Niveaux d'apport en LA et ALA en France (données INCA 1)

B. Étude SU.VI.MAX : estimation des apports en LA et ALA dans la population française.

« SU.VI.MAX (SUpplémentation en Vitamine et Minéraux Anti-oXydants) est une étude lancée le 11 octobre 1994 en vue de constituer une source d'informations sur la consommation alimentaire des français et leur état de santé. L'étude a été menée par Serge Hercberg, directeur de l'unité Inserm Épidémiologie nutritionnelle. » (59)

1. Méthodologie

Durant cette étude, 2119 hommes âgés de 45 à 60 ans et 2889 femmes âgées de 35 à 60 ans ont participé. Sur une période de 2,5 ans (entre fin 1994 et fin 1998), ils ont rempli dix relevés alimentaires d'un jour. Les teneurs des aliments en LA et ALA sont estimées à partir de différentes tables (CIQUAL, MAFF, USDA, CIV, ITERG).

Comme pour l'étude précédente, celle-ci aussi a des limites :

- La nature des huiles végétales n'est pas précisée ;
- La nature des margarines est inconnue ;
- Aucune données concernant l'EPA ou DHA n'ont été fournies.

2. Résultats

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

Tableau 16. Niveaux d'apports en ALA et LA en France (données provisoires issues de SU.VI.MAX)

Ainsi, cette étude a permis de démontrer que le rapport oméga 6 /oméga 3 est en moyenne égal à 11 pour les deux sexes et supérieur à 5 pour plus de 95% de l'échantillon étudié (Tableau 16).

C. Comment diminuer ce ratio oméga 6 / oméga 3 ?

Afin d'avoir un ratio proche de 5, il faut augmenter la quantité d'oméga 3 consommée, mais surtout diminuer l'apport en oméga 6 qui est très importante dans notre alimentation.

1. Choix des huiles

Pour cela, il est important tout d'abord de faire le bon choix des huiles.

En effet, une bonne huile doit apporter des omégas 3 mais surtout une faible quantité d'oméga 6 (Figure 44).

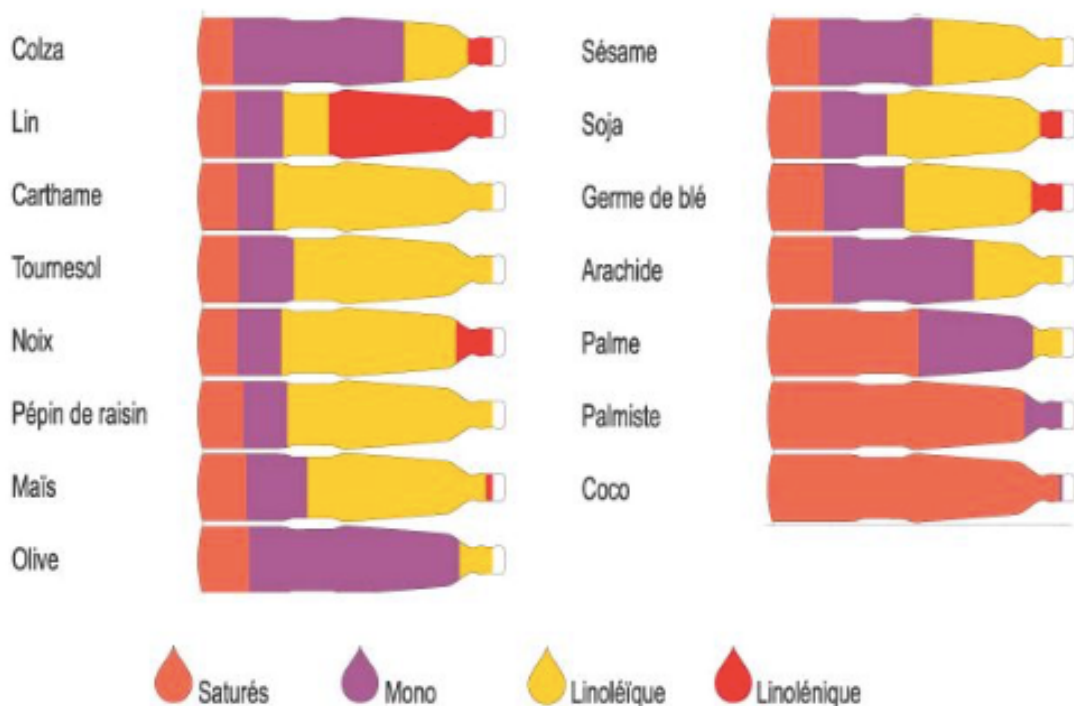


Figure 44. Composition des différentes huiles en AG (60)

Nous pouvons constater que les huiles les plus riches en oméga 3 (ALA) sont l'huile de lin (la plus riche) et l'huile de colza. Toutefois, ces deux huiles sont très facilement oxydables, c'est pourquoi il ne faut pas les utiliser pour la cuisson mais uniquement pour l'assaisonnement. En revanche, pour la cuisson, il est conseillé d'utiliser l'huile d'olive qui contient une faible quantité d'oméga 6 (LA) et surtout une forte quantité d'oméga 9 (acide oléique) qui a des propriétés cardioprotectrices.

Par ailleurs, les huiles les plus riches en oméga 6 (LA) sont l'huile de pépins de raisin, de carthame, de tournesol, de maïs et de soja. C'est pourquoi il faut les limiter au maximum.

2. Augmenter l'apport en ALA

➤ Augmenter la consommation de graines et d'oléagineux

Les graines de lin et de chia sont très riches en oméga 3 : elles peuvent être saupoudrées sur des salades ou être ajoutées dans des yaourts. Une cuillère à soupe de graine de chia apporte 2,45 g d'ALA contre 1,5 g pour une cuillère à soupe de graine de lin.

Les noix sont aussi riches en ALA. En effet, 5 à 10 noix apportent 1 à 1,5 g d'ALA.

➤ Augmenter la consommation de produits de la mer riches en oméga 3

Les poissons ainsi que les fruits de mer sont riches en oméga 3 mais il faut tenir compte de leur mode de vie et ainsi de leur contamination par les métaux lourds.

En effet, les poissons d'élevage sont moins riches en oméga 3 que les poissons vivants en bancs mais ces derniers sont contaminés par les métaux lourds. Plus le poisson est petit, moins il risque d'être contaminé par ces substances toxiques car il se retrouve en bas de la chaîne alimentaire. C'est pourquoi, il est conseillé de favoriser le maquereau et la sardine plutôt que le thon et le saumon qui sont les plus contaminés en mercures (Tableau 17).

Teneurs en lipides totaux	Teneur en oméga 3 à longue chaîne (EPA et DHA)	Espèces de poissons ⁽¹⁾
Poissons gras (>2 %)	Forte teneur (3 g/100 g)	Saumon, Sardine, Maquereau, Hareng, Truite fumée
	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/100g)	Thon (conservé), Colin ou lieu noir, Cabillaud, Merlan, Sole, Julienne, Raie, Merlu, Baudroie ou Lotte, Carrelet ou Plie, Limande

Tableau 17. Teneur en oméga 3 des poissons (63)

3. Diminuer l'apport en LA

Pour diminuer la quantité de LA consommé, plusieurs éléments sont à prendre en compte.

Tout d'abord le type de viande est important. En effet, il est conseillé de manger une portion de viande 3 à 4 fois par semaine. S'il s'agit de bœuf, il vaut mieux privilégier les parties maigres (filet, faux filet, noix, rumsteck, aloyau), pour le porc, choisir le filet mignon ou des rôtis maigres et pour l'agneau, le gigot est moins gras que la côtelette. Concernant les viandes blanches (poulet et pintade), il est conseillé de lever le gras avant consommation.

Par ailleurs, la matière grasse utilisée est aussi importante. Les huiles riches en oméga 6 (ex : huile de tournesol, huile de pépin de raisin...) sont à éviter. L'utilisation du beurre et de la margarine sont également à limiter.

Ainsi, pour diminuer cet apport en oméga 6, il est conseillé de consommer une portion de viande 3 à 4 fois par semaine, un laitage (de préférence de chèvre) tous les jours, et 15 grammes de beurre (par gourmandise) de temps en temps.

Enfin, ces AG (ainsi que les AGS très nocifs pour notre santé) sont très présents dans l'alimentation industrielle (plats surgelés, biscuits et gâteaux industriels, aliments en conserves, sodas, snacks, confiseries, hamburger, hot-dog).

VI. Conclusion

Nous pouvons donc conclure que l'alimentation joue un rôle très important sur notre santé. Les omégas 3 et 6 jouent des rôles fondamentaux dans de nombreux processus moléculaires et cellulaires qui sont impliqués dans la genèse et l'entretien de pathologies. Les études épidémiologiques couplées à celles effectuées en recherche fondamentale ont permis aux autorités sanitaires d'établir qu'un rapport inférieur ou égal à 5 est très largement bénéfique pour la santé.

Or dans nos pays occidentaux, il y a une surconsommation d'omégas 6 et le rapport n-6/n-3 est de 15 voire 20. Ce rapport très élevé a des conséquences néfastes sur notre organisme à différents niveaux :

Au niveau cardiovasculaire : favorise l'athérosclérose et les risques d'accidents thromboemboliques ;

Au niveau tumoral : favorise l'apparition de tumeurs ;

Au niveau inflammatoire : favorise les pathologies inflammatoires ;

Au niveau cérébral : favorise la dépression et les céphalées chroniques.

L'ensemble de ces données est largement appuyé par le fait que le régime alimentaire de type méditerranéen, prôné pour ses vertus cardioprotectrices et anti-tumorales, fournit un apport et un rapport en oméga 6 et oméga 3 très satisfaisant. Ce régime est le régime type que tout individu doit adopter pour être en bonne santé.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche patient : comment augmenter les omégas 3 ?

FICHE CONSEIL : COMMENT AUGMENTER LES OMEGAS 3 ?

1) Augmenter la consommation de graines et d'oléagineux :

- ✓ Graines : lin et chia, très riches en acide alpha linoléique (précurseur des omégas 3 EPA et DHA). Elles peuvent être saupoudrées sur des salades ou être ajoutées à des yaourts.

- ✓ Oléagineux : les noix sont une très bonne source d'acide alpha linoléique. Consommer une poignée de noix par jour permet d'apporter une quantité importante d'oméga 3.

2) Augmenter la consommation de produits de la mer :

- ✓ Poissons : il s'agit de la meilleure source d'omégas 3 mais attention au risque de contamination de certains poissons par les métaux lourds. Les poissons gras sont les plus riches en EPA et DHA :
 - Forte teneur en oméga 3 (3g/100g) : saumon, sardine, maquereau, hareng, truite fumée ;
 - Teneur moyenne (1,4g/100g) : rouget, anchois, bar, loup, truite, dorade, turbot, éperlan, brochet, flétan ;
 - Faible teneur (0,3g/100g) : il s'agit des poissons maigres tel que le colin, le cabillaud, le merlan, la sole, la raie, le merlu, la lotte.

Il est conseillé de consommer du poisson au moins 2 fois par semaine en alternant la consommation de poissons sauvages (risque de contamination en métaux lourds, surtout pour les poissons les plus gros) avec des poissons d'élevages (pas de contamination mais moins riches en omégas 3).

- ✓ Fruits de mer : moules, huîtres et crevettes sont aussi riches en oméga 3

3) Augmenter la consommation d'huiles riches en oméga 3 :

- ✓ Huile de colza
- ✓ Huile de lin

Il s'agit des 2 huiles les plus riches en acide alpha linoléique. Il est conseillé de les utiliser en assaisonnement et non pour la cuisson (très facilement oxydables).

FICHE CONSEIL : COMMENT DIMINUER LES OMEGAS 6 ?

1) Limiter la consommation de viande :

Il est conseillé de manger une portion de viande 3 à 4 fois par semaine.

- ✓ Bœuf : privilégier les parties maigres (filet, faux filet, noix, aloyau, rumsteck),
- ✓ Porc : privilégier le filet mignon ou des rôtis maigres,
- ✓ Agneau : privilégier le gigot (moins gras que la côtelette),
- ✓ Viandes blanches : lever le gras avant la consommation.

2) Limiter les aliments industriels

- | | |
|-----------------------------------|---------------|
| ✓ Plats surgelés | ✓ Snacks |
| ✓ Biscuits et gâteaux industriels | ✓ Confiseries |
| ✓ Aliments en conserves | ✓ Hamburgers |
| ✓ Sodas | ✓ Hot-dog |

Ces aliments sont très riches en omégas 6 mais surtout en acide gras saturés, très nocifs pour la santé, c'est pourquoi il est fortement conseillé de limiter leur consommation.

3) Limiter la consommation d'huiles riches en omégas 6 :

- | | |
|----------------------------|-----------------|
| ✓ Huile de tournesol | ✓ Huile de maïs |
| ✓ Huile de pépin de raisin | ✓ Huile de noix |
| ✓ Huile de carthame | |

Il s'agit des huiles les plus riches en acide linoléique (précurseur de la famille des omégas 6). Il est conseillé de les limiter et d'utiliser pour la cuisson de l'huile d'olive (riche en oméga 9 non nocif) et pour l'assaisonnement une huile riche en oméga 3 (ex : huile de colza).

Bibliographie

1. ANSES. [En ligne] décembre 2016.
2. Schmitt, Dr Bernard. 2011, *Le point*.
3. lanutrition.fr. [En ligne] 21 Novembre 2017. <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-complements-alimentaires/les-principaux-complements-alimentaires/les-complements-correcteurs-de-l-alimentation//les-omega-3>.
4. Wikipédia, l'encyclopédie libre. Eicosanoïde. [En ligne] 17 janvier 2018. <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Eicosano%C3%AFde&action=history>.
5. Gaubert, Camille. inflammation : définition, causes, traitements. *Sciences et avenir*. [En ligne] 19 Janvier 2018. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/systeme-sanguin/inflammation-definition-causes-traitements_120001.
6. Berthou, Anthony. *L'alimentation, un remède aux anti-inflammatoires*. *La santé par la nutrition*. [En ligne] 25 Mars 2016. <http://www.sante-et-nutrition.com/alimentation-inflammation/>.
7. Natesis. [En ligne] 2016. <https://www.natesis.com/omega-3,fr,8,140.cfm#parag3>.
8. LaNutrition. Lanutrition. [En ligne] 8 Janvier 2011. <https://www.lanutrition.fr/les-news/diminuez-les-triglycerides-avec-des-omega-3-a-haute-dose>.
9. Martin Dion, Indoscan Colette. *Le monde en images*. [En ligne] <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=54282>.
10. Vidal. Vidal. [En ligne] 16 Janvier 2013. https://www.vidal.fr/substances/22784/acides_gras_omega_3/.
11. Industrie-mag. [En ligne] Mai 2018. <http://www.industrie-mag.com/article12916.html>.
12. Figaro. [En ligne] <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antiaggregants-plaquettaires/definition>.
13. Wikipédia. Monoxyde d'azote. Wikipédia, l'encyclopédie libre. [En ligne] 16 Mai 2018. http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Monoxyde_d%27azote&oldid=148530093..
14. cholesterol-statine. maladies cardiovasculaires, cholestérol et statines. [En ligne] 21 novembre 2017. <https://www.cholesterol-statine.fr/etude-de-lyon-lyon-diet-heart-study>.
15. Wikipédia. Régime méditerranéen. wikipédia, l'encyclopédie libre. [En ligne] 12 Octobre 2018. https://fr.wikipedia.org/wiki/Special:Citer/Régime_méditerranéen.
16. wikipédia. Antioxydant. Wikipédia, l'encyclopédie libre. [En ligne] 25 Juillet 2018. <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antioxydant&oldid=150675566>.

17. —. *Tumeur*. Wikipédia, l'encyclopédie libre. [En ligne] 15 octobre 2018. <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tumeur&oldid=153088227>.
18. *Cancer*, Synergie Lyon. *Synergie Lyon Cancer*. [En ligne] 2013. <http://www.synergielyoncancer.fr/glossaire/echappement-tumoral>.
19. Roche, F. Hoffmann-La. *Qu'est-ce que le système immunitaire ? Roche*. [En ligne] 2018. <http://www.roche.fr/pharma/cancer/immunotherapie/systeme-immunitaire-cancer.html>.
20. Saraswoti Khadge, Geoffrey M. Thiele, John Graham Sharp, Timothy R. McGuire, Lynell W. Klassen, Paul N. Black, Concetta C. DiRusso, Leah Cook, James E. Talmadge. Springer Nature B.V. 2018. [En ligne] Octobre 2018. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10585-018-9941-7>.
21. Wikipédia. *Fat1*. [En ligne] 31 Août 2017. <https://en.wikipedia.org/wiki/FAT1>.
22. Association, American Pregnancy. [En ligne] 2018. <http://americanpregnancy.org/first-year-of-life/omega-3-supplements-baby/>.
23. ANSES. *Ciqual*. [En ligne] 2017. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-\(n-3\)-alpha-linolenique-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-(n-3)-alpha-linolenique-(g-100g)).
24. —. *Ciqual*. [En ligne] 2017. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-\(n-3\)-alpha-linolenique-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-(n-3)-alpha-linolenique-(g-100g)).
25. —. *Ciqual*. [En ligne] 2017. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-\(n-3\)-alpha-linolenique-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-(n-3)-alpha-linolenique-(g-100g)).
26. William Raphael, Lorraine M. Sordillo. 2013, *International Journal of Molecular Sciences*.
27. Sébastien Czernichow, Daniel Thomas, Eric Bruckert. INSERM. [En ligne] 1 Juillet 2011. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7613/MS_2011_06-07_614.html?sequence=7&isAllowed=y.
28. *Rôle des régimes riches en omégas 3 et 6 dans le développement de cancer*. Sara Huerta-Yépeza, b, Ana B. Tirado-Rodrigueza, Oliver Hankinsona. 2016, *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*.
29. Wikipédia. *Peau humaine*. Wikipédia. [En ligne] 18 Juin 2018. http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Peau_humaine&oldid=149617421.
30. Rousseau, Caroline. *Les omégas-6 : essentiels pour protéger la peau et garder son hydratation*. Le blog d'Aïny. [En ligne] 29 Janvier 2010. https://www.ainy.fr/blog/index/billet/297_les-omegas-6-essentiels-pour-protéger-la-peau-et-garder-son-hydratation.

31. Angelo, Giana. Oregon State University. [En ligne] Février 2012. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/skin-health/essential-fatty-acids#functions> .
32. Kevin B. Hadley, Alan S. Ryan, Stewart Forsyth, Sheila Gautier, Norman Salem Jr. 2016, *Nutrients*.
33. Life, Fast Of. Immune Function, Prenatal and Infant Health. [En ligne] 13 Décembre 2012. <https://www.fatsoflife.com/immune-function/high-omega-6-fatty-acids-in-breast-milk-and-childs-risk-of-asthmatic-symptoms/>.
34. ANSES. Ciqual. [En ligne] 2017. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41826/ag-182-9c12c-\(n-6\)-linoleique-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41826/ag-182-9c12c-(n-6)-linoleique-(g-100g)).
35. —. Ciqual. [En ligne] 2017. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/42046/ag-204-5c8c11c14c-\(n-6\)-arachidonique-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/42046/ag-204-5c8c11c14c-(n-6)-arachidonique-(g-100g)).
36. Wikipédia. Cerveau. Wikipédia, l'encyclopédie libre. [En ligne] 19 Novembre 2018. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cerveau>.
37. CLÉMENTINE BOSCH-BOUJU, SOPHIE LAYÉ. Fonctionnement cérébral: le rôle des acides gras polyinsaturés. *Nutrition infos*. [En ligne] Février-Mars 2015. [http://www.nutribrain.fr/images/pdf/Nutrition%20Infos%2042_Recherche_Cerveau4%20\(2\).pdf](http://www.nutribrain.fr/images/pdf/Nutrition%20Infos%2042_Recherche_Cerveau4%20(2).pdf).
38. Benedetti, Dr Laurence. *iedm.asso.fr*. [En ligne] novembre 2015. <http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/echos-48-07-2016.pdf>.
39. Loumé, Lise. Pourquoi les oméga 3 sont bons pour notre cerveau. *Sciences et avenir*. [En ligne] 08 Aout 2014. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/pourquoi-les-omega-3-sont-bons-pour-notre-cerveau_27715.
40. INSERM, COMMUNIQUÉ – SALLE DE PRESSE. Des lipides au service du cerveau. [En ligne] 7 Août 2014. <https://presse.inserm.fr/des-lipides-au-service-du-cerveau/14416/>.
41. Novartis. DMLA. [En ligne] Juillet 2014. <https://www.dmlainfo.fr/vous-avez-plus-de-50-ans/definition-de-la-dmla/>.
42. LaNutrition.fr. Des oméga-3 contre la dégénérescence maculaire . *LaNutrition*. [En ligne] 15 Mars 2006. <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-complements-alimentaires/les-principaux-complements-alimentaires/les-complements-correcteurs-de-l-alimentation/les-omega-3/des-omega-3-contre-la-degenerescence-maculaire>.
43. Natesis. Omega-3 vision. *Natesis*. [En ligne] 2016. <https://www.natesis.com/omega-3-vision.fr,8,142.cfm>.
44. Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *PubMed*. [En ligne] Avril 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20031476>.

45. Torborg, Liza. *Mayo Clinic Q and A: Fish oil supplements and dry eyes*. Mayo Clinic. [En ligne] 7 Novembre 2017. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-q-and-a-fish-oil-supplements-and-dry-eyes/>.
46. Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, Khabazkhoob M. *Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome*. PubMed. [En ligne] Novembre 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642375>.
47. Glaucome. *Glaucome*. [En ligne] 2018. <http://glaucome.info>.
48. C. Creuzot-Garcher, A. Bron. *Place de la micronutrition dans la prise en charge du glaucome*. EM consulte. [En ligne] Juillet 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/187216>.
49. Préventive, Nutrition. *Omega-3 et prévention de la rétinopathie diabétique*. Nutrition Préventive. [En ligne] 2017. <http://www.nutritionpreventiveisio.fr/Nutriments/Omega-3/Omega-3-et-sante/Omega-3-et-prevention-de-la-retinopathie-diabetique>.
50. INRA. *Pourquoi le cerveau a-t-il besoin des oméga 3?* INRA. [En ligne] 12 Novembre 2014. <http://presse.inra.fr/Communiqués-de-presse/Pourquoi-le-cerveau-a-t-il-besoin-des-omega-3>.
51. Laviaille M, Layé S. *Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central*. INRA. [En ligne] 2010. <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/3633/35603/file/Vol10-3-Laviaille.pdf>.
52. INSERM, COMMUNIQUÉ – SALLE DE PRESSE. *Les oméga-3 indispensables pour le cerveau dès l'adolescence*. COMMUNIQUÉ – SALLE DE PRESSE INSERM. [En ligne] 23 Juin 2017. <https://presse.inserm.fr/les-omega-3-indispensables-pour-le-cerveau-des-ladolecence/28815/>.
53. expertomega3. *A diet high in omega-3 and low in omega-6 helps reduce headache*. Expertomega3. [En ligne] 4 Novembre 2014. <http://www.expertomega3.com/blog/diet-high-omega-3-and-low-omega-6-helps-reduce-headache>.
54. Pufa. *DIET LOW IN N-6 AND HIGH IN N-3 LC-PUFAS ASSOCIATED WITH REDUCED CHRONIC HEADACHE PAIN*. Fast Of Life. [En ligne] 17 Décembre 2013. <https://www.fatsoflife.com/clinical-conditions/diet-low-in-n-6-and-high-in-n-3-lc-pufas-associated-with-reduced-chronic-headache-pain/>.
55. Kristian Søborg Husted, Elena V. Bouzinova. *The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder*. ScienceDirect. [En ligne] Mai 2016. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X16300210?via%3Dihub>.

56. Rueff, Dr Dominique. *Oméga 3 Mieux vivre et préserver sa santé*. s.l. : Jouvence editions, 2004.
57. *quotidien du médecin*. 2004.
58. AFSSA. 2002.
59. SU.VI.MAX. *wikipédia, l'encyclopédie libre*. [En ligne] 26 juillet 2018. <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=SU.VI.MAX&oldid=150707436>.
60. Karkabi, Patrick. *Les bases de la Nutrition*.
61. *wikipédia, l'encyclopédie libre*. *Apports nutritionnels conseillés*. [En ligne] 24 décembre 2017. http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Apports_nutritionnels_conseill%C3%A9s&oldid=143811812.
62. Poitevin, S. *Besoins énergétiques*. [En ligne] 20 décembre 2017.
63. *encyclo-ecolo*. *ecyclo-ecolo.com*. [En ligne] 20 Juillet 2011. https://www.encyclo-ecolo.com/Apports_nutritionnels_des_poissons.
64. *eylandt.info*. [En ligne] 2018. <http://eylandt.info/dihomo-gamma-linolenic-acid-c47fd/>.
65. Michel de Lorgeril, Patricia Salen, Jean-Louis Martin, Isabelle Monjaud, Jacques Delaye, and Nicole Mamelle. *ahajournals.org*. [En ligne] 16 Février 1999. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.99.6.779>.
66. ANSES. [En ligne] 24 Janvier 2017. <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>.
67. Spitella. [En ligne] 9 Avril 2014. <http://www.french.spitella.net/la-pyramide-du-regime-mediterraneen-la-pyramide-de-la-saine-alimentation/#.W8WoVi3pPBI>.
68. Aqua. *Radicaux libres et antioxydants*. *Produits Aqua Santé*. [En ligne] 2018. <http://www.produitsaquasante.com/radicaux-libres-et-antioxydants>.
69. Cérini, Claire. *Le régime Méditerranéen*. 19 Février 2018.
70. M Abbal, L Alric, A Cantagrel, B Delisle. *REACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES. CONDUITE A TENIR*. [En ligne] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>.
71. ANSES. *Les lipides*. [En ligne] 24 janvier 2017. <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>.
72. *GYNECOLOGY, OBSTETRICS & Fish Consumption and Preterm Birth*. [En ligne] 5 Mai 2011. <http://journals.lww.com/greenjournal>.
73. Sakayori, Kikkawa, Tokuda et al. *Maternal Dietary Imbalance between Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Impairs Neocortical Development via Epoxy Metabolites*. *StemCells*. [En ligne] 2015. www.StemCells.com.

74. Kate Keenan, Alison E. Hipwell, Jenna Bortner, Amy Hoffmann, Rose McAloon. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. [En ligne] Décembre 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415158>.
75. health, Pillars of. [En ligne] 12 Février 2012. <http://www.pillarsofhealth.ca/treating-inflammation-the-root-of-heart-disease/omega-6-inflammatory/>.
76. M Abbal, L Alric, A Cantagrel, B Delisle. [En ligne] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>.
77. *Lipides et cancer du sein: de la prévention au traitement*. Philippe Bougnoux, Nawale Hajjaji, Charles Couet. 2010, Médecine Clinique endocrinologie & diabète.
78. Giphar. [En ligne] 2015. <http://www.pharmaciengiphar.com/bien-etre/beaute/quelle-est-composition-peau>.
79. Eunjung Lee, Hyesook Kim, Hyejin Kim, Eun-Hee Ha, Namsoo Chang. 21 Avril 2018, *Nutrition Journal*.
80. Watson, Brenda. [En ligne] 2017. <http://brendawatson.com/omega-6-to-omega-3-ratio-of-breast-milk/>.
81. Shweta Khandelwal, PhD, Laura Kelly, MSc, Richa Malik, MSc, Dorairaj Prabhakaran, Srinath Reddy. *J Preventive Cardiol*. [En ligne] Février 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062196/>.
82. *Life, Fast Of. DIET LOW IN N-6 AND HIGH IN N-3 LC-PUFAS ASSOCIATED WITH REDUCED CHRONIC HEADACHE PAIN*. Fast Of Life. [En ligne] 17 Décembre 2013. <https://www.fatsoflife.com/clinical-conditions/diet-low-in-n-6-and-high-in-n-3-lc-pufas-associated-with-reduced-chronic-headache-pain/>.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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