



**HAL**  
open science

# Les huiles de poissons : effets bénéfiques et adverses des acides gras de la série $\omega 3$

Lionel Pelorson

► **To cite this version:**

Lionel Pelorson. Les huiles de poissons: effets bénéfiques et adverses des acides gras de la série  $\omega 3$ . Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02904601

**HAL Id: dumas-02904601**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02904601>**

Submitted on 22 Jul 2020

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE : 7006

TITRE DE LA THESE

Les huiles de poissons : effets bénéfiques  
et  
adverses des acides gras de la série W3.

THESE

présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I  
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

par

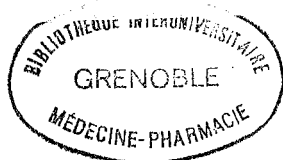
M. PELORSON Lionel  
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 24 février 1993  
devant :

- Mme le Professeur A.M. ROUSSEL, Président du Jury,
- Mme A. RAVEL, Maître de conférences
- M. J.P COMBAZ, pharmacien.



115 011677 0



## REMERCIEMENTS

A Madame le professeur ROUSSEL,

qui a su nous guider et nous encourager tout au long de ce travail. Nous la remercions de l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider la soutenance de notre thèse,

qu'elle trouve ici le témoignage de notre profond respect.

A Madame RAVEL,

nous la remercions vivement pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce travail, et l'assurons de notre respectueux dévouement.

A Monsieur COMBAZ

qui nous a fait le grand honneur de siéger à notre jury de thèse,

qu'il trouve ici l'assurance de notre profonde gratitude.

A mes parents, A Sylvie, et aux autres !!!

Je leur dédie ce travail représentant l'aboutissement d'études scolaires et universitaires qu'ils m'ont toujours encouragé à poursuivre, contribuant ainsi largement à l'obtention de mon diplôme.

Qu'ils trouvent dans cet ouvrage, l'expression de ma sincère reconnaissance.

PLAN

PLAN

<u>A - HISTORIQUE</u>	p. 8
<u>B - COMPOSITION ET BESOINS</u>	p. 11
<u>I - Les acides gras</u>	p. 11
<u>I.1 - Les acides gras polyinsaturés W6</u>	p. 11
I.1.1 - Rôle, besoin, source	p. 11
I.1.2 - Structure, filiation	p. 12
<u>I.2 - Les acides gras polyinsaturés W3</u>	p. 15
I.2.1 - Rôle, besoin, source	p. 15
I.2.2 - Structure, filiation	p. 18
<u>II - L'insaponifiable</u>	p. 20
<u>III - Les nouveaux produits</u>	p. 21
<u>C - EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES AGPI W3</u>	p. 25
<u>I - Action sur les triglycérides</u>	p. 26
<u>II - Action sur le cholestérol</u>	p. 26
<u>III - Action sur les lipoprotéines</u>	p. 27
<u>III.1 - Les chylomicrons</u>	p. 27
<u>III.2 - Les VLDL</u>	p. 27
<u>III.3 - Les LDL</u>	p. 30
<u>III.4 - Les HDL</u>	p. 31
<u>III.5 - Les Apolipoprotéines</u>	p. 31

<u>IV - Action sur l'Atherogenèse</u>	p. 31
<u>IV.1 - Rappel sur l'athérome</u>	p. 31
<u>IV.2 - Effets des AGPI W3</u>	p. 33
<u>V - Action sur la coagulation</u>	p. 39
<u>VI - Action sur l'inflammation</u>	p. 40
<u>VII - Action sur l'immunité</u>	p. 44
<u>D - DISCUSSION</u>	p. 48
<u>I - Indications</u>	p. 48
<u>I.1 - AGPI W3 et patients normolipidémiques</u>	p. 48
<u>I.2 - AGPI W3 et patients dyslipidémiques (type IIb)</u>	p. 49
<u>I.3 - AGPI W3 et les hypertriglycéri-démies</u>	p. 50
<u>I.4 - AGPI W3 chez les patients insuffisants rénaux dialysés</u>	p. 51
<u>I.5 - AGPI W3 et diabète sucré</u>	p. 51
<u>II - Posologies</u>	p. 52
<u>III - Effets secondaires possibles</u>	p. 54
<u>IV - Statut en antioxydants</u>	p. 54
<u>V - Le rapport AGPI W6/AGPI W3</u>	p. 55
<u>VI - Interactions médicamenteuses</u>	p. 57
<u>CONCLUSION</u>	p. 60
ANNEXES	p. 62
BIBLIOGRAPHIE	p. 70



# HISTORIQUE

L'homme s'est toujours servi de la nature pour se nourrir. Les progrès du 20ème siècle, le mode de vie, l'intensification de la production alimentaire des pays économiquement évolués ont conduit à une trop large consommation de lipides. Si la surconsommation en graisses saturées a largement été dénoncée, la décade 1970-1980 a été marquée par des recommandations diététiques controversées aujourd'hui. Ainsi, la consommation des acides gras W6 après avoir été prônée largement dans la lutte contre les maladies cardio-vasculaires est-elle aujourd'hui recommandée sans excès car l'acide linoléïque à doses trop élevées engendrerait cancers du sein et du colon. Parallèlement, mais avec un certain décalage dans le temps, l'intérêt s'est porté sur la deuxième série d'acides gras polyinsaturés (AGPI) : les AGPI W3 dont le chef de file est l'acide linoléique. En fait, les études ont surtout porté sur les chaînes longues à savoir les acides eicosapentaénoïques (EPA) et les acides docosahexaénoïques (DHA). Les AGPI W3 se comportent comme des antagonistes des AGPI W6. Les travaux récents ont montré que les huiles végétales apportent de faibles quantités d'AGPI W3 alors que les produits marins notamment ceux des mers froides et accessoirement les poissons dulcaquicoles sont de puissants vecteurs d'AGPI W3 supérieurs (EPA et DHA). L'engouement pour la consommation des AGPI W3, alimenté par des travaux spectaculaires menés chez les Esquimaux ou les Japonais, a, par

son ampleur, rejoint celui connu quelques années auparavant pour les AGPI W6. Cependant, rapidement, si les effets bénéfiques de leur consommation apparaissent clairement, les limites et les dangers de ces habitudes nutritionnelles se sont également fait jour, ce qui a motivé ce travail.

Nous nous efforcerons, après avoir précisé la composition des huiles de poissons, de faire le point sur leurs effets nutritionnels bénéfiques et adverses.



- COMPOSITION ET BESOINS

Les huiles de poissons sont issues du traitement de la chair par des méthodes chimiques d'extraction et de purification. On obtient ainsi des huiles qui sont un mélange complexe contenant des triglycérides, des acides gras libres, des minéraux et des vitamines.

### I - Les acides gras

Les huiles de poissons contiennent 98 % de différents acides gras ; les acides gras saturés représentent 28 % des acides gras totaux, les acides gras insaturés 70%. Ceci est variable en fonction de la source de l'huile de poisson (voir annexes 1, 2, 3 et 4). Nous laisserons de côté les acides gras saturés et monoinsaturés, pour nous pencher plus attentivement sur les acides gras polyinsaturés. Ces AGPI sont représentés par deux lignées à savoir les AGPI W6 et les AGPI W3.

#### I.1 - Les acides gras polyinsaturés W6

##### **I.1.1 - Rôle, besoin, source**

Les AGPI W6 sont indispensables à l'organisme. En effet, la croissance, la multiplication cellulaire, la synthèse eicosanoïdique de la série 2 sont impossibles sans AGPI W6. Les besoins sont variables en fonction de l'âge et du sexe, l'organisme en croissance (enfant) nécessitant plus d'acides indispensables que l'organisme adulte qui doit satisfaire

seulement un besoin de renouvellement. Le besoin quantitatif en AGPI W6 chez l'homme en général est difficile à préciser. En fait, cette étude correspond au maintien entre 6 et 10 du rapport  $\frac{W6}{W3}$ , ce dernier devant être inférieur à 5 pour l'enfant en développement car les cellules nerveuses n'ont pas terminé leur multiplication et leur maturation. Le comportement alimentaire de l'homme lui permet de satisfaire ses besoins en AGPI W6 au prix même d'une certaine vulnérabilité puisqu'un apport excessif d'AGPI W6 > à 7,5 % de l'apport énergétique total peut s'avérer néfaste, en particulier par l'altération du système immunitaire favorisant l'apparition de pathologies telles que cancer, asthme et maladie de l'immunité.

TABLEAU 1

Tableau I  
Besoins de l'homme en acides polyinsaturés indispensables  
 $\omega 6$  et  
exprimés en % énergétique

	enfant		adulte		femme enceinte	femme allaitante
	minimal	optimal	minimal	optimal	optimal	optimal
$\omega 6$ linoléique	1.0%	4.0%	1.0%	3.0%	5.0%	7.0%

Réf : M. PASCAUD et C. BROVARD, Acides gras polyinsaturés essentiels W6 et W3. Besoins nutritionnels, équilibres alimentaires, Cah. Nutr. Diet, XXVI, 3, 1991, 185-191.

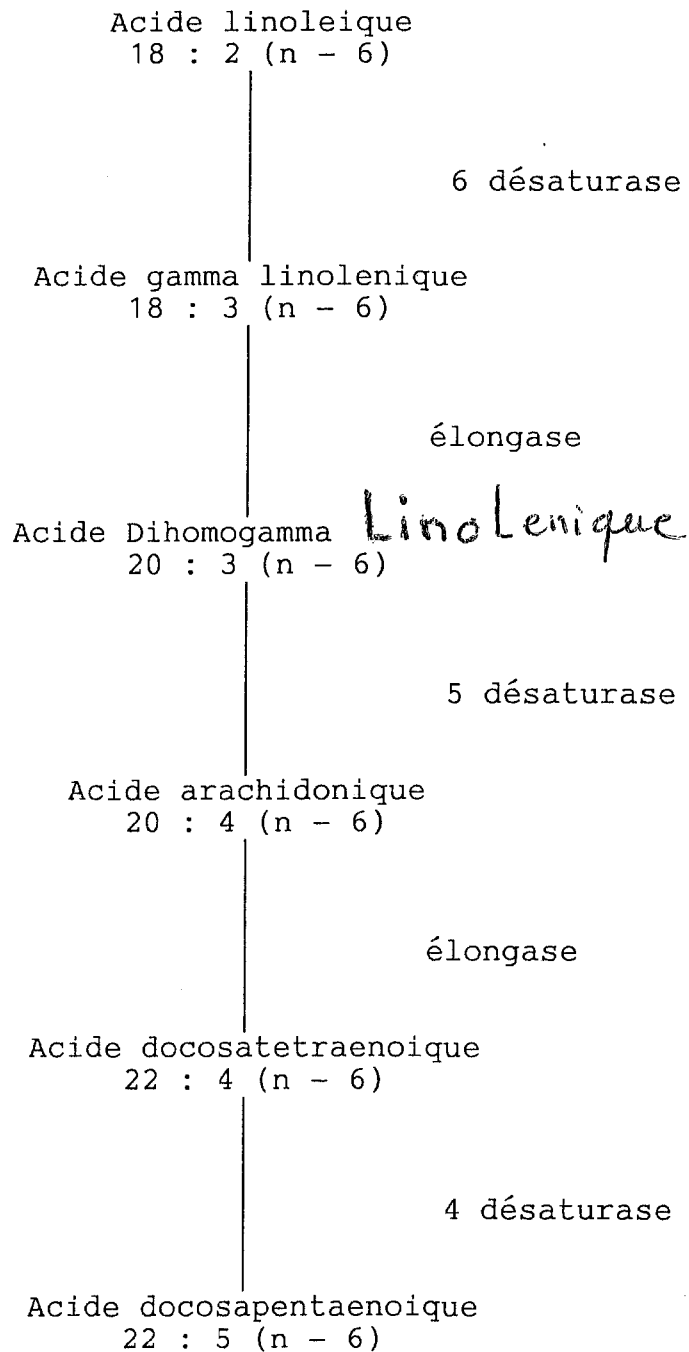
### I.1.2 - Structure, filiation

Les AGPI W6 sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée qui présente un groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) à l'une de ses extrémités et un groupement carboxyle (-COOH) à l'autre. La longueur de la chaîne hydrocarbonée est variable tout en

présentant 2 ou plus de 2 doubles liaisons, la série W6 englobant tous les AGPI dont la première double liaison en partant du groupement méthyle se situe sur le 6e atome de carbone. Les chaînes carbonées contiennent 18, 20, 22 atomes de carbone. Tous les AGPI W6 sont issus d'un même précurseur (acide linoléique). En fin de filiation, ils conduisent à la formation d'acide arachidonique (voir figure 1). Ce dernier, sensible au phénomène d'oxydation conduit à la formation de

Figure n° 1

Elongations et désaturations des W6



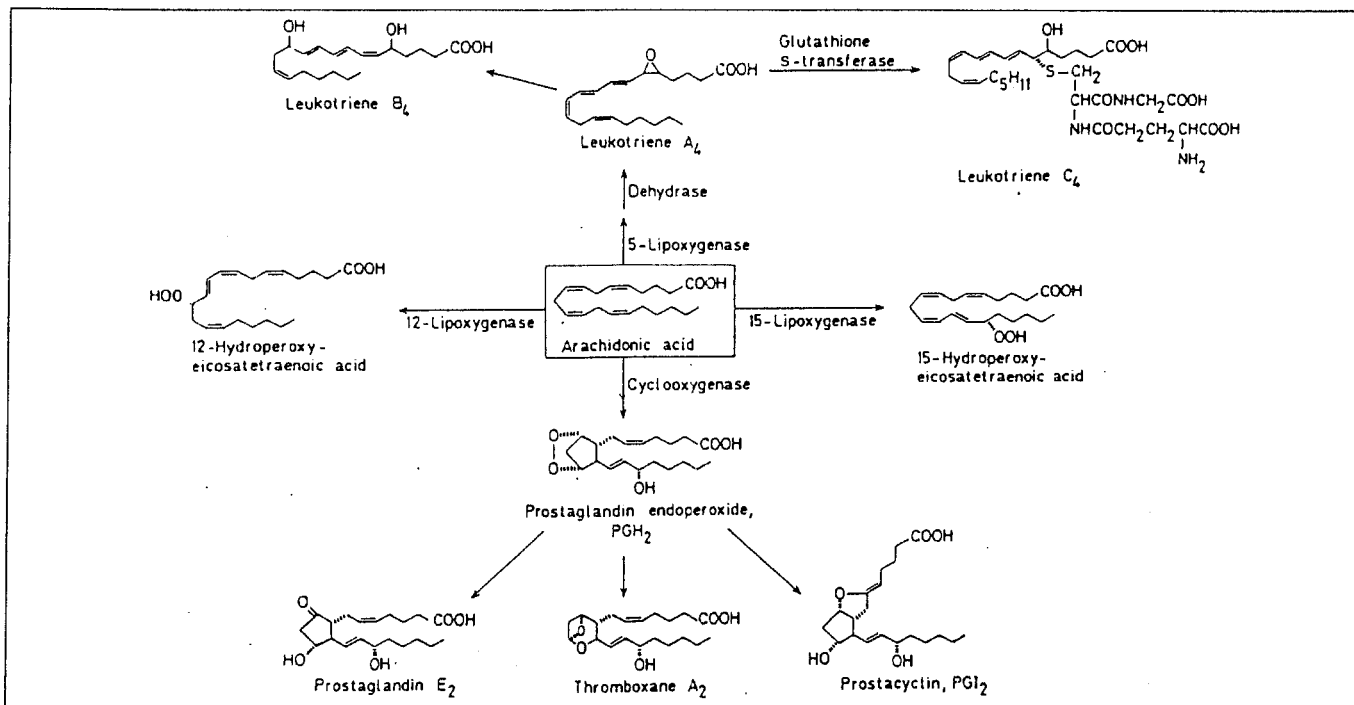
Réf : Kinsella. JE, LEES R.S, KAREL M., ods., Sources of Omega-3 latty acids in human diets New-York : M. Dekker, 1990, 201-210.

très importants médiateurs chimiques qui régissent différentes fonctions organiques telles que la coagulation, l'inflammation et l'immunité (voir figure 2).



Figure 2

Schéma des dérivés d'oxydation, par les enzymes lipoxygénase et cyclooxygénase, de l'acide arachidonique en éicosanoïdes ω6



(Extrait de Granstrom E. *Biochemistry of the eicosanoids : cyclooxygenase and lipoxygenase products of polyunsaturated fatty acids*, in *Lipids in modern nutrition*, Horisberger M. and Bracco U., Nestlé Nutrition, Vevey/Raven Press, New-York 1987)

## I.2 - Les acides gras polyinsaturés W3

### I.2.1 - Rôle, besoin, source

Les AGPI W3 sont des acides gras indispensables à l'organisme comme les AGPI W6. Ils sont nécessaires au développement des cellules nerveuses, à la croissance et à la synthèse des éicosanoïdes de la série 3. Ce sont les mêmes propriétés que les AGPI W6. En fait, nous verrons que les deux lignées sont en perpétuelle compétition et que les besoins, les rôles, les effets de ces deux lignées résultent de l'équilibre du ratio AGPI W6/AGPI W3. Les besoins en AGPI W3 dépendent en réalité des apports des AGPI W6, tout ceci pour garder un ratio W6/W3 optimum pour l'organisme. Ce ratio W6/W3 n'a pas de

valeur fixe puisqu'il varie en fonction de l'âge (enfant, adulte, vieillard) et du sexe ou de l'état pathologique du patient. Les besoins standards peuvent être définis par le tableau II suivant :

TABLEAU II

**Tableau II**  
Besoins de l'homme en acides polyinsaturés indispensables  
 $\omega 6$  et  $\omega 3$   
exprimés en % énergétique

	enfant		adulte		femme enceinte	femme allaitante
	minimal	optimal	minimal	optimal	optimal	optimal
$\omega 6$ linoléique	1.0%	4.0%	1.0%	3.0%	5.0%	7.0%
$\omega 3$ linoléique	0.2%	1.0%	0.2%	0.5%	1.0%	1.5%

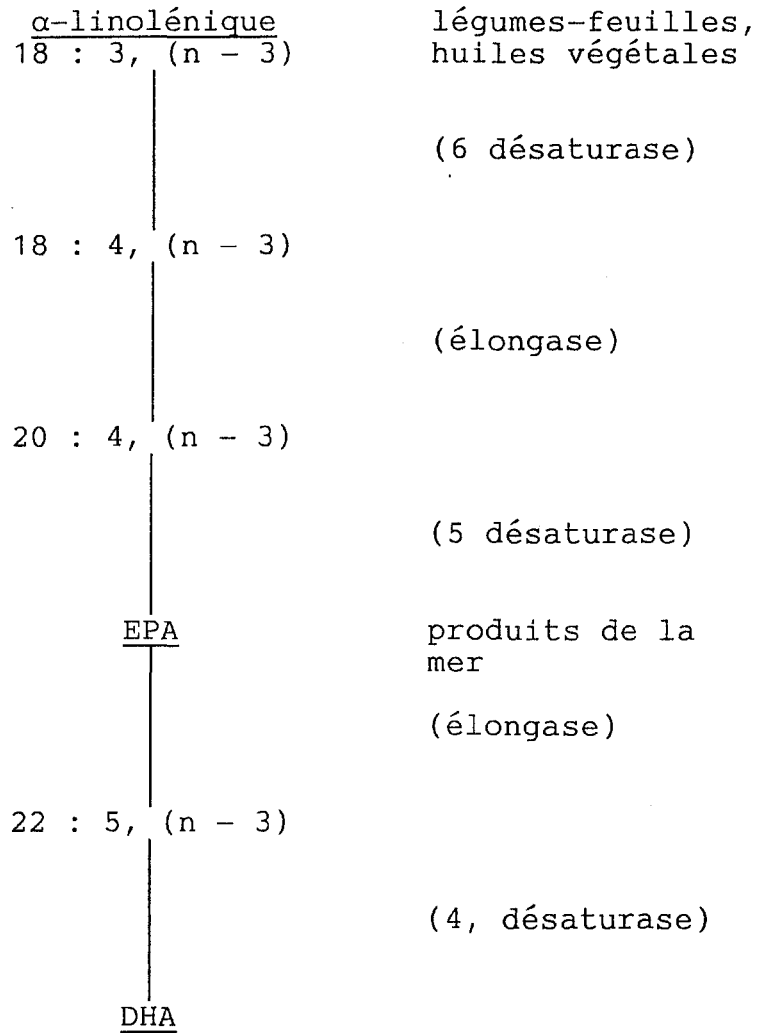
Ref : M. PASCAUD et C. BROUARD, Acides gras polyinsaturés essentiels W6 et W3. Besoins nutritionnels, Cah. Nutr. Diet., XXVI, 3, 1991, 185-191.

En se reportant aux besoins en AGPI W6 énoncés précédemment, on voit bien que les variations du ratio W6/W3 optimum se situent à 4 chez l'enfant, à 6 chez l'adulte. L'étude de l'annexe 6 qui représente les différentes sources en AGPI de la série W6 et W3 nous montre que les ratio W6/W3 de ces différents aliments sont très variables puisqu'ils varient de 0,08 à 120. Les études nous ont montré qu'un ratio W6/W3 compris entre 6 et 10 est optimal pour l'organisme. On peut donc dire que la consommation excessive d'huile de foie de morue ou d'huile de tournesol peut être à l'origine de troubles métaboliques. Si l'alimentation courante des pays européens (carnivores) apporte les quantités nécessaires en AGPI W6, elle est insuffisante pour les apports en AGPI W3. En effet, ceux-ci se trouvent en grande quantité dans les produits marins. Or, la consommation de ces produits est assez faible dans notre

civilisation. Chez les Japonais et les Esquimaux, grands consommateurs de poissons, on a montré qu'une alimentation riche en AGPI W3 était bénéfique pour l'organisme, notamment dans le risque cardio-vasculaire. Cette constatation a engendré des études poussées des effets physiologiques des AGPI W3 tant du point de vue diététique que thérapeutique. Les AGPI W3 sont bénéfiques. Il convient donc d'éduquer le public pour une meilleure alimentation en AGPI W3, ceci sans excès si possible, car l'excès d'AGPI W3 peut être responsable, tout comme l'excès d'AGPI W6, de graves désordres métaboliques que nous évoquerons dans la dernière partie de notre travail.

Figure 3

Elongations et désaturations des W3.



Réf : Kinsella. JE, LEES R.S, KAREL M., ods., Sources of Omega-3 latty acids in human diets New-York : M. Dekker, 1990, 201-210.

### I.2.2 - Structure, filiation

Les AGPI W3 sont donc composés d'une chaîne hydrocarbonée de longueur variable comportant 3 ou plus de 3 doubles liaisons ayant à une extrémité un groupe méthyle et à l'autre un groupe carboxyle. Les AGPI W3 ont tous leur première double liaison sur le troisième carbone (en partant du groupe méthyle). Le précurseur de cette lignée est l'acide linoléinique

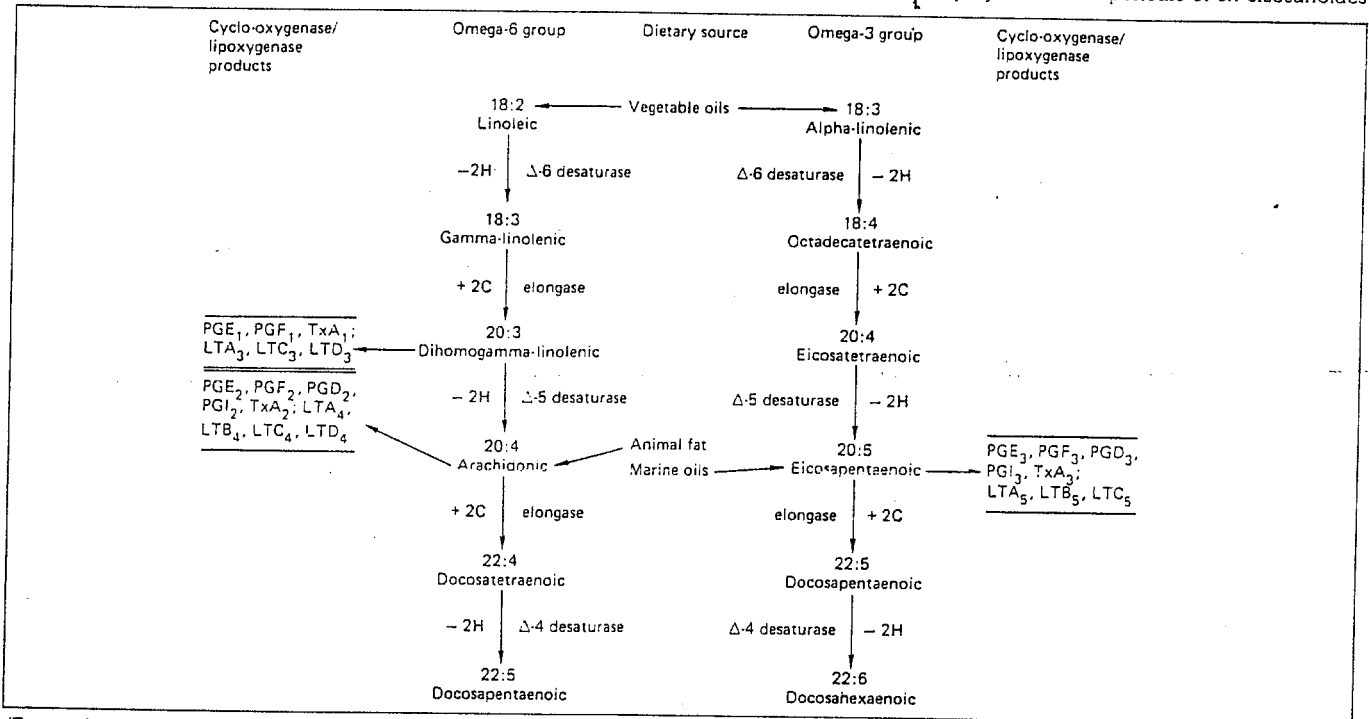
(18 : 3).

Les réactions d'élongation et de désaturation des AGPI W3 conduisent à l'acide eicosapentaénoïque (voir figure 3). Ce dernier entre en concurrence avec l'acide arachidonique issu de la lignée des AGPI W6. Cette compétition, fonction des différents apports, génère différents eicosanoïdes. Ces derniers, en fonction de leurs précurseurs, se conduisent différemment vis-à-vis de l'organisme (voir figure 4).

Comme exemple, nous pouvons citer le thromboxane A2 (issu de l'acide arachidonique) qui est un puissant vasoconstricteur et agrégant plaquettaire et le thromboxane A3 (issu de l'acide eicosapentaénoïque) qui est un vasoconstricteur et agrégant plaquettaire 30 fois moins actif que le thromboxane A2.

Figure 4

Acides polyinsaturés essentiels des familles  $\omega 6$  et  $\omega 3$ , origines alimentaires, conversions en acides polyinsaturés supérieurs et en éicosanoïdes



(Extrait de Mertin J., Mertin L.A., Modulation of in vivo immune response following changes in the intake of essential fatty acids. Prog. Allergy 44, 172-206, 1988)

Le résultat, fonction de l'équilibre  $\omega 6$  /  $\omega 3$  conduit, soit à un état d'hypercoagulation, soit à un état d'hypocoagulation.

## II - L'insaponifiable

Ce paragraphe concerne la composition des huiles en minéraux et vitamines.

Les quelques références existantes nous montrent que les huiles de poissons contiennent toutes des traces d'éléments minéraux (voir annexe 5).

L'étude de l'huile de foie de morue nous a prouvé la présence de vitamines (voir annexe 2). Les résultats de ces

études sont peu interprétables.

### III - Les nouveaux produits

Les études réalisées sur les AGPI W3 ont montré leur rôle bénéfique pour la prévention du risque cardio-vasculaire et le traitement des dyslipidémies.

Le début des années 80 a vu la mise au point de différents concentrés d'AGPI W3 sous formes facilement assimilables. La matière première est l'huile de certains poissons des mers froides, mais la possibilité d'utiliser des cultures de micro-algues est actuellement étudiée. Différents produits sont disponibles. On peut citer par exemple le Maxepa.

#### **COMPOSITION DU PRODUIT FINI**

Formule unitaire :

[ Oméga -3 polyinsaturé	: 30 %	]
Dont Ac. eicosapentaénoïque (EPA) *	: 180 mg	]
Ac. docosahexaénoïque (DHA) *	: 120 mg	]
.....	1000 mg	
Acétate d' $\alpha$ tocophérol .....	2 U.I. = 1,75 mg	

Ce médicament est indiqué dans les hypertriglycéridémies endogènes isolées ou prédominantes en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription est toujours indispensable.

Ce médicament est aussi indiqué pour la prévention des risques cardio-vasculaires. Les effets indésirables et les

contre-indications sont réduites. Les précautions d'emploi suggèrent seulement une augmentation du temps de saignement qui doit conduire à une surveillance des malades traités par des anti-coagulants sous Maxepa. L'atotoxicité de ce produit semble totale.

D'autres produits sont apparus comme le Liparmonyl qui est une association d'EPA (17 g / 100 g) et de DHA (13 g / 100 g) de même indication que le Maxepa.

On peut citer aussi l'Icosapent (DCI en cours) de formule développée :



Acide eicosapentaénoïque C 20 : 5 (n-3)  
Formule moléculaire : C<sub>20</sub> H<sub>30</sub> O<sub>2</sub>  
Poids moléculaire : 302

ainsi que le Doconexent (DCI en cours) de formule développée :



Acide docosahexaénoïque C 22 : 6 (n-3)  
Formule moléculaire : C<sub>22</sub> H<sub>32</sub> O<sub>2</sub>  
Poids moléculaire : 328

Ces différents médicaments issus des huiles de poissons ont dans un premier temps été présentés comme atoxiques sans danger ni précautions d'emploi. Depuis le milieu des années 80, et après un certain recul, vis-à-vis des intérêts pharmaceutiques commerciaux, des études ont montré que ces médicaments, au demeurant atoxiques, se sont révélés être à l'origine de désordres pathologiques. A l'heure actuelle, les résultats des études portant sur l'intérêt des AGPI W3 sont beaucoup plus nuancés. On préconise même, dans certains cas, une suppression totale de l'utilisation thérapeutique des AGPI

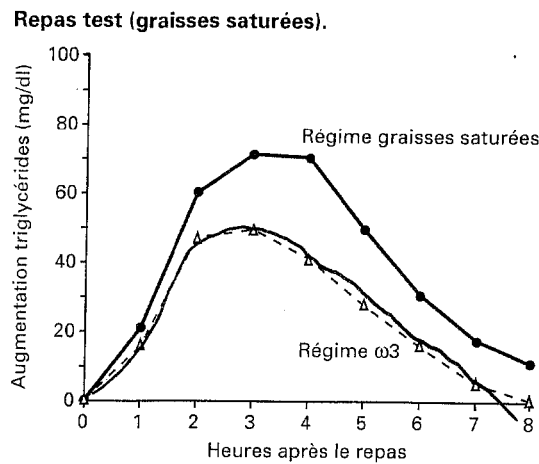


W3 vu leurs effets délétères sur l'organisme. Si cet état de fait est à l'heure actuelle reconnu par le monde scientifique, il n'en est pas de même pour les lobbies commerciaux. Ceux-ci se sont lancés dans la fabrication de produits diététiques riches en AGPI W3. Les utilisateurs potentiels de ces produits ne sont pas informés des risques encourus par ce genre de produits. La publicité "diététique" étant tendancieuse, les AGPI W3 sont utilisés à tout va sans aucun contrôle. Le résultat peut conduire au long cours, à des déséquilibres nuisibles à l'organisme. Il convient donc d'informer sur les réels effets bénéfiques des AGPI W3.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES  
AGPI W3

Figure 5

Modification de l'afflux lipidique postprandial



Ref : (1)

TABLEAU III

Effect of three diets on the plasma lipids and lipoproteins of 12 healthy men\*

Fraction†	Control		Fish		Fish + oil‡	
	Week 0	Week 6	Week 0	Week 6	Week 0	Week 6
Total TAG (mmol/L)	1.07 ± 0.40	0.98 ± 0.30	1.09 ± 0.43	1.01 ± 0.43	0.97 ± 0.30	0.85 ± 0.30§
VLDL-T (mmol/L)	0.62 ± 0.37	0.58 ± 0.35	0.65 ± 0.36	0.59 ± 0.42	0.52 ± 0.25	0.45 ± 0.27
Total cholesterol (mmol/L)	5.17 ± 0.79	5.20 ± 0.89	5.25 ± 0.96	5.12 ± 0.76	5.02 ± 0.83	5.13 ± 0.60
VLDL-C (mmol/L)	0.88 ± 0.32	0.89 ± 0.37	1.08 ± 0.67	0.89 ± 0.50	0.73 ± 0.42	0.65 ± 0.31  ¶
LDL-C (mmol/L)	2.73 ± 0.96	2.84 ± 0.86	2.72 ± 0.83	2.79 ± 0.64	2.78 ± 0.77	2.99 ± 0.67
HDL <sub>2</sub> -C (mmol/L)	0.92 ± 0.33	0.91 ± 0.39	0.85 ± 0.43	0.88 ± 0.41	0.91 ± 0.40	0.96 ± 0.43
HDL <sub>3</sub> -C (mmol/L)	0.63 ± 0.11	0.56 ± 0.10	0.59 ± 0.10	0.56 ± 0.11	0.60 ± 0.10	0.53 ± 0.09
LDL-C: total cholesterol	0.52 ± 0.14	0.54 ± 0.09	0.52 ± 0.11	0.54 ± 0.08	0.55 ± 0.08	0.58 ± 0.08
VLDL-C: HDL <sub>2</sub> -C	1.06 ± 0.49	1.22 ± 0.82	1.61 ± 1.27	1.34 ± 1.13	1.04 ± 0.85	0.92 ± 0.70  **
LDL-C: HDL <sub>2</sub> -C	3.59 ± 2.15	3.88 ± 2.48	4.29 ± 2.97	4.08 ± 2.53	3.80 ± 2.40	4.00 ± 2.61

\*  $\bar{x} \pm SD$ .

† VLDL-T, very-low-density-lipoprotein triacylglycerol; VLDL-C, VLDL cholesterol; LDL-C, low-density-lipoprotein cholesterol; HDL<sub>2</sub>-C, high-density-lipoprotein cholesterol subfraction 2; HDL<sub>3</sub>-C, HDL-cholesterol subfraction 3.

‡ 5 g MaxEPA/d.

§ Significantly different from control,  $P < 0.05$  (sign test).

|| Significantly different from fish,  $P < 0.05$  (paired  $t$  test).

¶ Significantly different from control,  $P < 0.01$  (paired  $t$  test).

\*\* Significantly different from control,  $P < 0.05$  (paired  $t$  test).

Réf : (2)

### I - Action sur les triglycérides

Les travaux de GREEN et Coll., 1990 (1), ont montré que les AGPI W3 engendrent un effet inhibiteur puissant de la synthèse hépatique des triglycérides, cette inhibition s'accompagnant d'un accroissement de la  $\beta$  oxydation au niveau des péroxyosomes hépatiques. On note aussi une baisse de l'afflux lipidique postprandial évoquant une réduction ou un retard de l'absorption des graisses (figure 5). Les résultats conduisent suivant les patients à une chute des triglycérides totaux variant de 15 à 80 %.

### II - Action sur le cholestérol (2, 3)

Les AGPI W3 ont d'abord été prescrits comme des agents anti-cholestérol. Ce fait résulte des premières études qu'ont suscitées les AGPI W3 au cours des années 80. A l'heure actuelle, les travaux effectués démontrent que le taux de cholestérol n'est pas influencé par les AGPI W3. BROWN et Coll., 1990 (2), ont étudié l'effet d'un apport quotidien de 5 g d'AGPI W3, ceci sur 12 patients. Les travaux ont porté sur 6 semaines de traitement. Les résultats nous montrent une chute des triglycérides associée à un taux de cholestérol stable (tableau III). L'étude de WILT et Coll. 1989 (3), conduit aux mêmes résultats.

On peut conclure que les AGPI W3 n'ont aucun effet sur le taux de cholestérol.

### III - Action sur les lipoprotéines

#### III.1 - Les chylomicrons (4)

Les chylomicrons sont fabriqués pendant la période postprandiale ; ils jouent un rôle de transport des lipides. Nous avons vu précédemment que les AGPI W3 modifient l'afflux lipidique postprandial (figure 5). Cette modification résultait d'une diminution de l'absorption des graisses. On peut y ajouter 2 mécanismes :

- une diminution de la production de chylomicrons. Une baisse de la production entérocytaire de chylomicrons lors de l'étape de resynthèse locale des triglycérides lors de la phase d'absorption. Cette action n'est instaurée qu'à la prise au long cours d'acides gras W3,

- une augmentation du catabolisme des chylomicrons circulants. L'hypothèse préférentiellement retenue est celle de la modulation du métabolisme des eicosanoïdes par les W3 polyinsaturés. L'inhibition de l'activité des prostaglandines est en effet susceptible de réduire la lipidémie post prandiale.

#### III.2 - Les VLDL (4) (5)

Les VLDL sont des formes spéciales de transport des triglycérides. Ils se synthétisent chaque fois qu'il y a un excès d'acides gras. Ces VLDL se transforment en IDL puis LDL sous l'action de diverses enzymes.

TABLEAU IV

TABLE 1. Description of subjects

Subject	Age	Height	Weight	IBW <sup>a</sup>	Plasma Lipid Levels at Entry	
					Cholesterol	Triglyceride
	<i>yr</i>	<i>cm</i>	<i>kg</i>			<i>mg/dl</i>
1	30	181	76	73.6	169	34
2	24	177	68	71.9	169	77
3	37	180	77	72.3	142	91
4	35	174	79	69.5	222	170
5	60	160	69	62.7	370	670
6	57	174	99	69.5	670	4180
7	61	180	77	72.7	235	1145
8	59	188	117	81.4	320	1396
9	65	173	78	68.6	300	859
10	34	185	89	79.1	201	414

<sup>a</sup>IBW is ideal body weight based upon Metropolitan Life Insurance Co. Tables, 1983.

Ref : (6)

TABLEAU V

Influence of dietary omega fatty acids upon plasma lipids and lipoproteins

Subject	Diet	Cholesterol				Triglyceride	
		Total	VLDL	LDL	HDL	Total	VLDL
		<i>mg/dl</i>				<i>mg/dl</i>	
1	Control	151	12	127	38	83	36
	Fish oil	129	<5	102	31	43	12
2	Control	151	9	108	33	82	49
	Fish oil	140	<5	92	49	42	16
3	Control	150	20	82	46	141	101
	Fish oil	118	<5	75	41	59	11
4	Control	157	41	94	24	326	293
	Fish oil	119	22	85	20	153	113
5	Control	238	78	133	33	383	337
	Fish oil	229	17	204	22	113	43
6	Control	216	97	100	20	616	545
	Fish oil	168	28	133	11	211	129
7	Control	212	117	76	28	714	644
	Fish oil	129	13	95	17	163	49
8	Control	220	108	85	24	745	698
	Fish oil	190	35	153	9	272	196
9	Control	274	223	35	33	1002	984
	Fish oil	129	57	56	13	312	225
10	Control	177	124	33	26	328	294
	Fish oil	92	28	31	22	133	74
Mean ± SD	Control	195 ± 44	83 ± 66	87 ± 34	31 ± 8	442 ± 314	398 ± 313
	Fish oil	144 ± 40	21 ± 17	103 ± 50	24 ± 13	150 ± 93	87 ± 77
Percentage change		-26	-75	+18	-23	-66	-87
P value		0.001	0.005	NS	0.005	0.025	0.005

Values were determined 1-4 days before the VLDL turnover study began.

Ref : (6)

TABLEAU VI

Modification des lipoprotéines par traitement riche  
en AGPI W3

	VLDL 1		VLDL 2		IDL		LDL		HDL	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
	<i>mg/dl (moyenne ± écart-type)</i>									
Cholestérol	23 ± 7	9 ± 3**	37 ± 11	20 ± 7*	27 ± 6	19 ± 5**	116 ± 14	137 ± 13*	25 ± 1	31 ± 1**
Triglycérides	178 ± 34	31 ± 20**	160 ± 36	79 ± 23**	45 ± 11	33 ± 9*	35 ± 7	41 ± 7	10 ± 3	10 ± 2
Phospholipides	34 ± 10	14 ± 3*	42 ± 15	22 ± 6*	23 ± 5	19 ± 3*	73 ± 6	95 ± 8**	65 ± 6	57 ± 6
Protéine	19 ± 4	11 ± 3**	18 ± 5	18 ± 5	13 ± 2	15 ± 2	61 ± 8	72 ± 8	103 ± 27	140 ± 26**

Patients sous 6 g d' $\omega$ 3 polyinsaturés 4 semaines, \*P<0,05 \*\*P<0,01.

Ref : (7)

HARRIS et Coll., 1990 (6) ont étudié l'effet des AGPI W3 sur différents patients (tableau IV). Ceux-ci ont consommé pendant cinq semaines un mélange quotidien de 15 g d'AGPI W3. Les résultats ont montré une baisse d'environ 80 % des VLDL totaux (tableau V). Cette baisse provient de la réduction de la production hépatique des VLDL associée à une augmentation de leur turn-over. L'étude d'INAGKI et Coll. (7), 1990, va dans le même sens (tableau VI). Cette étude chez cinq patients atteints de dyslipidémie de type IV selon FREDRICKSSON ( $\uparrow$  VLDL,  $\uparrow$  APOB,  $\uparrow$  LDL) sous 6 g d'AGPI W3 par jour durant quatre semaines a permis de constater une plus grande réduction des VLDL1 (grand diamètre) que des VLDL (mature). La chute des VLDL représente l'effet hypotriglycéridémiant des AGPI W3.

### III.3 - Les LDL

Les travaux précédents (6, 7) montrent moins d'effets bénéfiques en faveur des AGPI W3. En effet, à fortes doses, on note une légère baisse du taux de LDL cholestérol, mais ces



posologies ne sont pas envisageables pour un traitement. A des doses thérapeutiques usuelles, on note une stabilité, voire une augmentation des LDL cholestérol (tableaux V et VI).

#### III.4 - Les HDL (8) (9)

Les HDL, en épurant le cholestérol excédentaire des cellules, sont favorables dans la lutte contre l'athérome. Une administration d'AGPI W3 se traduit par une diminution du métabolisme des HDL, la fraction HDL-cholestérol étant plus particulièrement touchée. Cette diminution en termes d'indice athérogène est de mauvais pronostic.

#### III.5 - Les Apolipoprotéines (9)

Quelques travaux ont porté sur l'influence des AGPI W3 sur les Apolipoprotéines, mais ceux-ci sont peu interprétables.

### IV - Action sur l'Atherogenèse

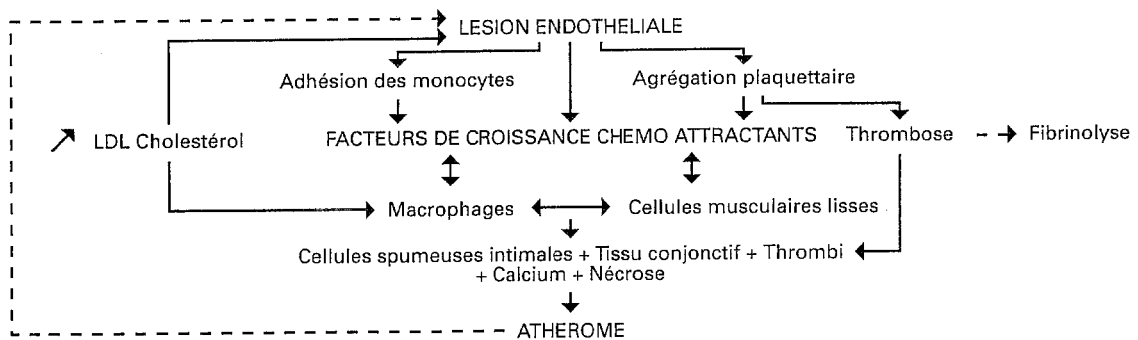
#### IV.1 - Rappel sur l'athérome

Cette pathologie, très fréquente à notre époque, a donné lieu à de nombreux travaux. Elle consiste en une lésion des grosses et moyennes artères de différentes origines associée à des facteurs de risques parmi lesquels :

- alimentation (nature des lipides),
- tabagisme,
- alcoolisme,
- sédentarité.

La lésion initiale engendre la libération et l'activation de différentes substances (facteurs de croissance, facteurs chimiotactiques, thromboxanes leucotriènes). L'ensemble de ces facteurs entraîne la migration des cellules musculaires lisses vers la lésion et la prolifération des monocytes et macrophages. Les LDL circulantes sont susceptibles d'être peroxydées ; ces LDL oxydées sont alors captées par les cellules musculaires lisses et les macrophages. On obtient ainsi les cellules spumeuses. Ces dernières, riches en cholestérol, génèrent les microplaques d'athérome. L'enchaînement et la multiplication de ces segments conduisent au développement de la plaque d'athérome (figure 6).

Figure 6



Etapes de la pathogenèse de l'athérosclérose.

NB : les acides gras  $\omega 3$  peuvent interférer à plusieurs endroits du processus d'athérosclérose.

Les AGPI exercent sur l'athérome plusieurs actions que ce soit au niveau de l'étape initiale ou sur la cascade d'événements assurant les interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes, les hématies et les lipides circulants.

IV.2 - Effets des AGPI W3

Les AGPI W3 en dehors de leur action normolipidémiantes évoquée dans les pages précédentes ont une action plus spécifique vis-à-vis de l'athérosclérose. En effet, dès 1978, DYERBERG et Coll. (10) ont émis l'hypothèse que les modifications induites sur le métabolisme des eicosanoïdes (voir compositions et besoins) pouvaient être partiellement en rapport avec leur effet anti-athérogène. Ce point a été longuement étudié du fait des actions vasculaires et hémostatiques connues des thromboxanes et prostaglandines.

Avant d'étudier l'incidence des AGPI W3, sur ces derniers, nous allons brièvement rappeler l'essentiel de leurs propriétés. Les eicosanoïdes sont produits au cours du catabolisme membranaire des acides gras polyinsaturés des familles W6 et W3 (figure 4). Ce catabolisme conduit à la formation de puissants médiateurs chimiques favorables ou non à l'organisme en fonction de leur origine. Les AGPI W3 conduisent à la formation d'eicosanoïdes du groupe 3 ; ces derniers, que l'on nomme PGE<sub>3</sub>, PGF<sub>3</sub>, PGI<sub>3</sub> et TXA<sub>3</sub>, entrent dans l'organisme en compétition avec les eicosanoïdes issus de l'acide arachidonique (AGPI W6).

Ces thromboxanes et prostaglandines issues de l'action de la cyclo-oxygénase sur l'acide arachidonique (AA) conduisent à la formation de thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) puissant vasoconstricteur et agrégant plaquettaire, et à la prostaglandine I<sub>2</sub> qui est freinatrice du TXA<sub>2</sub> ainsi que d'autres médiateurs de moindre efficacité.

L'EPA et le DHA présents dans l'organisme entrent en compétition avec l'acide arachidonique par plusieurs voies :

- inhibition de la synthèse de l'AA elle-même à partir de l'acide linoléique (11),

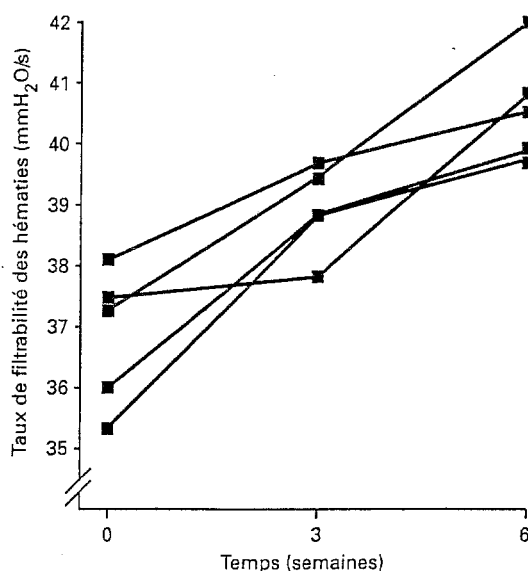
- acylation des phospholipides membranaires avec réduction de la quantité d'AA disponible à la cyclo-oxygénase (12),

- inhibition compétitive de la production de TXA2 vis-à-vis de la cyclooxygénase avec production de TXA3 de très faible activité par rapport au TXA2.

Figure 7

#### Augmentation de la déformabilité des hématies

L'étude expérimentale sous 10 capsules de MAXEPA®/jour après 3 et 6 semaines chez 5 volontaires sains permet de mettre en évidence l'augmentation de la filtrabilité des hématies :

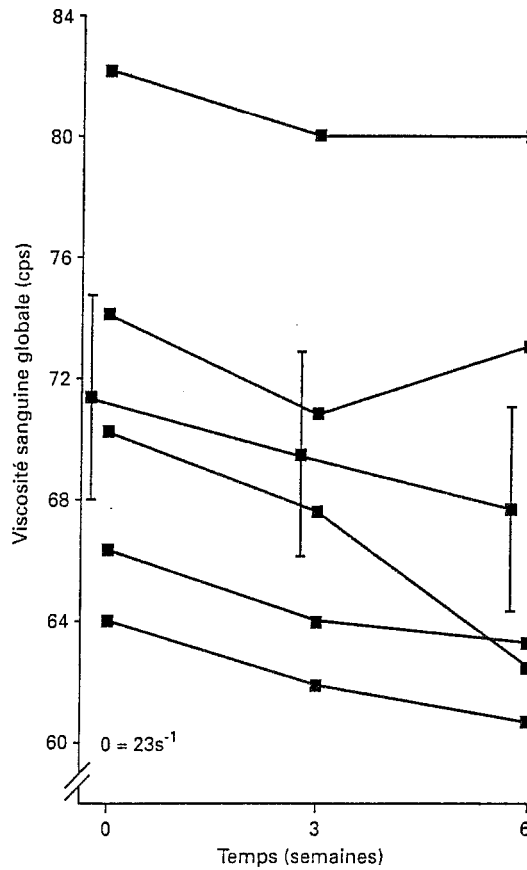


*Filtrabilité des érythrocytes exprimée en taux de filtration des G.R.  $p < 0,01$  (test de Student).*

Figure 8

Diminution de la viscosité sanguine globale

Dans les mêmes conditions, la viscosité sanguine globale baisse à la prise de MAXEPA® :



$p < 0,05$  (test de Student)

Ref : (13)

La production de prostaglandines de série 2 n'est en revanche guère affectée par l'afflux d'AGPI W3 qui sont à l'origine d'une production de PGI3 dont l'activité interfère celle des PGI2 natives.

La résultante de cette action est un déplacement de l'équilibre vasculaire vers un état de vasodilatation et une moindre agrégation plaquettaire. Ces faits sont confirmés par l'étude (13) menée sur des esquimaux du Groënland chez lesquels

on observe une augmentation globale des prostaglandines, le taux des PGI<sub>2</sub> étant constant, celui des PGI<sub>3</sub> s'élevant, le taux de TXA<sub>2</sub> étant diminué. Ceci conduit à une baisse de la réactivité plaquettaire et une vaso-dilatation. Ceci est bénéfique dans la lutte contre l'athérome. Les AGPI W<sub>3</sub> ont d'autres actions (moins bénéfiques) à ce niveau puisqu'ils augmentent la déformabilité des hématies de façon importante, ce qui entraîne une baisse de la viscosité sanguine toujours favorable contre l'athérome (figures 7 et 8).

L'étude de GOLDMAN et Coll. 1983 (14) nous montre que les AGPI W<sub>3</sub> sont le substrat préférentiel de l'enzyme 5 - lipoxigénase par rapport aux AGPI W<sub>6</sub>. Ce fait conduit à la formation de leucotriènes du groupe 5 beaucoup moins actifs que ceux issus des AGPI W<sub>6</sub> vis-à-vis du PAF (facteur activateur plaquettaire). Il en découle une moindre activation plaquettaire. Les différentes propriétés énoncées précédemment démontrent leurs effets anti-athérogènes. Celui-ci est confirmé par de nombreuses études menées sur l'homme. On peut s'arrêter plus attentivement sur le travail de BURR et Coll. 1989 (15). Cette étude contrôlée randomisée menée sur deux ans avec analyse multifactorielle a visé à déterminer l'effet de l'intervention nutritionnelle dans la prévention secondaire de l'infarctus myocardique.

La population de 2 033 hommes avec antécédents d'infarctus myocardique, recevait ou non suivant les groupes des recommandations de trois ordres :

- réduction de la consommation de graisse, avec augmentation du rapport graisses polyinsaturées/graises saturées : groupe P/S,

- accroissement de la consommation de fibres : groupe "fibres",

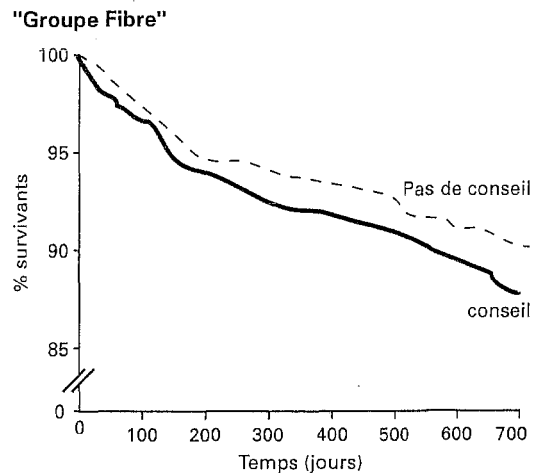
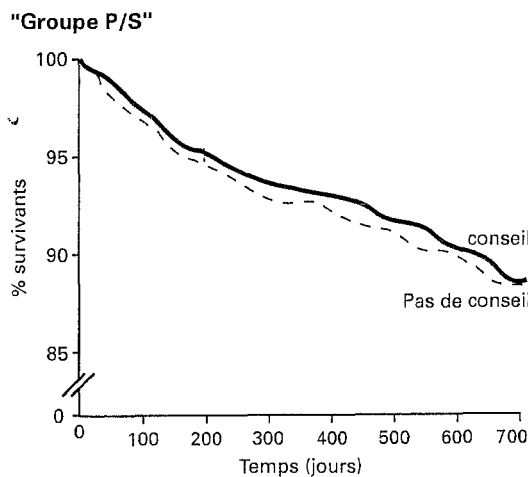
- accroissement de la consommation d'EPA soit sous forme de poisson alimentaire, soit sous forme de MAXEPA<sup>R</sup>

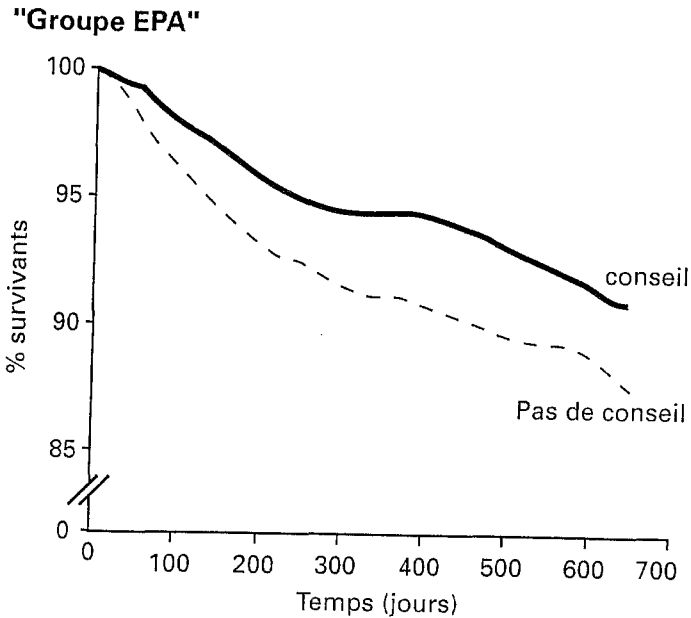
(1 g X 3) : Groupe EPA.

\* Résultats

Le résultat des recommandations nutritionnelles a été validé de façon précise par des enquêtes individuelles.

Les effets sur la mortalité globale (jugée par le pourcentage de survie) apparaissent sur les courbes ci-après :





\* Les auteurs concluent

"Les sujets informés sur les poissons gras ont présenté une baisse de 29 % sur deux ans du taux de décès toutes causes confondues par rapport aux sujets non informés sur ce point".

La mortalité par récurrence d'infarctus du myocarde a également baissé bien que la diminution du nombre d'épisodes ne soit pas statistiquement significative.

Les patients informés sur les fibres et les graisses n'ont pas vu leur mortalité décroître.

DYERBERG et Coll. 1982 (16) a, lui aussi, montré l'intérêt des AGPI W3 dans la prévention des risques cardio-vasculaires. Mais son travail a aussi fait apparaître des limites d'utilisation des AGPI W3. En effet, leur action au niveau de l'hémostase et de l'activité plaquettaire doit être prise en compte.



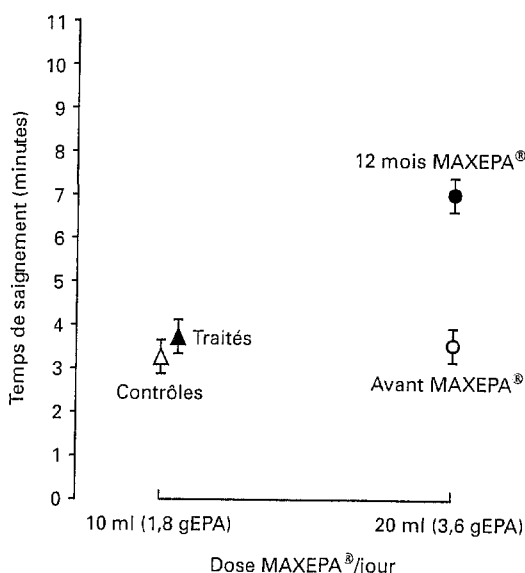
V - Action sur la coagulation

Il apparaît que les AGPI W3 ont une action puissante au niveau de la coagulation.

DYERBERG et Coll. 1982 (16) ont mis en évidence une hypocoagulabilité latente importante chez les Esquimaux qui présentent un taux d'antithrombine 3 élevé. Cette hypocoagulabilité était expliquée par un taux génétiquement élevé associé à la prise d'AGPI W3. Cette étude a entraîné d'autres travaux par la même équipe. Ces auteurs ont montré que les patients traités par des AGPI W3 présentent aussi une élévation du taux d'antithrombine 3 conduisant pour eux aussi à un état d'hypocoagulabilité. Ces résultats sont confirmés par SAYNOR et Coll. 1984 (17) qui observent une augmentation anormale du temps de saignement chez des patients traités quotidiennement par des AGPI W3 et ce pendant 12 mois (figure 9).

Figure 9

accroissement du temps de saignement :



Ref : (17)

D'autres études vont dans ce sens. Une dose quotidienne de 3,6 g d'AGPI W3 engendre une augmentation du temps de saignement pouvant aller jusqu'à 9 minutes (normal : environ 3 minutes). Cette posologie semblant être la dose limite efficace pour la prévention des risques cardio-vasculaires, il convient donc de bien "peser" toute prescription thérapeutique d'AGPI W3.

#### VI - Action sur l'inflammation

Le phénomène inflammatoire résulte de l'action de médiateurs chimiques comme les leucotriènes sur les macrophages et lymphocytes. Il en découle la libération de substances irritantes comme les interleukines, TNF, radicaux libres. Les AGPI W3 ont une action sur l'inflammation puisqu'ils entrent en compétition avec les AGPI W6 au cours de leur métabolisme oxydatif par la voie de la lipoxigénase. Les AGPI W3 étant le substrat préférentiel de celle-ci, on obtient des dérivés eicosanoïdes type leucotriènes du groupe 5 ( TB5) ; ceux-ci sont beaucoup moins actifs que les leucotriènes du groupe 4 ( TB4) issus de l'AA responsables de désordres pathologiques.

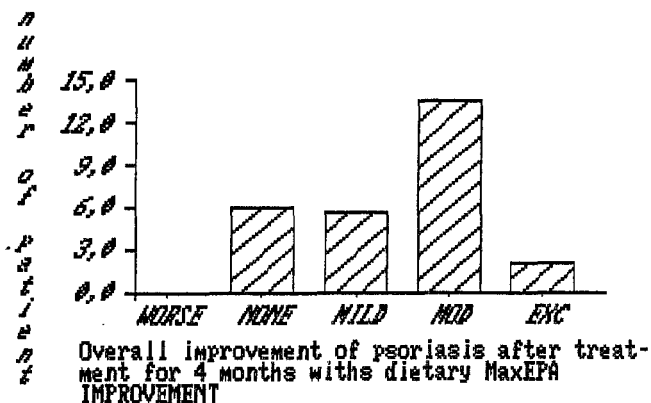
KNUD et Coll. 1989 (18) ont observé le rôle néfaste des LTB4 dans le psoriasis. Ils ont donc modifié l'apport en EPA chez des patients atteints en leur administrant 30 ml de Maxepa par jour. Cette étude a duré 4 mois. Une amélioration de la pathologie dans 58 % des cas, contre 42 % d'effets négatifs, a été enregistrée. En parallèle, le dosage des LTB4 et LTB5 était réalisé. Après un mois de traitement, le ratio LTB5 / LTB4 se situe à 0,47 (ratio initial : 0,30) et ne se modifie plus

jusqu'à la fin du traitement (tableau VII).

TABLEAU VII

Demographic data of psoriasis patients participating in the study.

Age (Years)	37 (12 - 69)
Sex (F/M)	20/6
Duration of psoriasis (years)	16 (1 - 35)
Extent of psoriasis (%)	12 (3 - 70)



Ref : 18

Le résultat de cette étude suggère que les AGPI W3 pourraient être utilisés comme thérapie pour le psoriasis. Toutefois, des études complémentaires seront nécessaires pour définir la dose thérapeutique efficace sans apparition d'effets néfastes.

CORROCHER et Coll. 1989 (19) ont effectué une étude très proche de la précédente. Ils observent également des améliorations significatives du psoriasis après le traitement par AGPI W3. Ceci suggère que la modification des leucotriènes

induite par EPA et DHA peut faire de ceux-ci un traitement efficace contre le psoriasis.

L'action modulo-inflammatoire des AGPI W3 a également été rapportée par James et Coll. 1989 (20) qui ont démontré une atténuation de la réponse thermique provoquée artificiellement chez des cochons de Guinée soumis à un régime enrichi en AGPI W3.

Les résultats suggèrent toujours une compétition entre EPA et AA dans le métabolisme oxydatif avec, en conclusion, l'effet modulateur des AGPI W3 en regard de la réponse thermique.

Ces études ont engendré d'autres travaux sur d'autres pathologies. C'est le cas du rhumatisme articulaire résultant d'un phénomène inflammatoire. L'action des AGPI W3 sur ce dernier n'est pas bien référencée ; pourtant, certains scientifiques préconisent le Maxepa (EPA et DHA) comme traitement. Avec les connaissances que nous avons sur l'action inflammatoire des AGPI W3, cette approche thérapeutique peut se concevoir. Toutefois, des études plus approfondies sont nécessaires pour préciser quelles quantités et durée de traitement d'AGPI W3 seraient utiles à une amélioration du rhumatisme, ces 2 facteurs conditionnant le traitement. Après ces actions bénéfiques, il nous faut rapporter certains effets néfastes des AGPI W3. En effet, l'adjonction d'une quantité importante d'EPA chez des sujets ayant un asthme sensible à l'aspirine, conduit à une aggravation de celui-ci (syndrome de Fernand Vidal).

Pour les asthmes non sensibles à l'aspirine, l'action des AGPI W3 semble avoir un effet favorable puisque le résultat s'oriente vers une action modulatrice du potentiel inflammatoire. mais LEE et Coll. 1985 (21), puis PICADO et Coll. 1988 (22) après eux, ont montré que les AGPI W3 provoquent bien une action modulatrice de l'inflammation par augmentation du taux de LTB5 par rapport aux LTB4 ; cette modulation n'entraîne pas d'amélioration de la bronchoconstriction, bien au contraire, puisque la réponse de la bronchoconstriction semble plus importante. Les auteurs suggèrent que l'augmentation de la réponse bronchique serait due à une diminution de la production des prostaglandines associée à un détournement du métabolisme oxydatif de l'AA sur l'action de la lipoxigénase associée à la synthèse de nouveaux leucotriènes. Cette hypothèse a été étudiée en double aveugle chez des sujets atteints d'asthme non sensible à l'aspirine ; les résultats obtenus ont confirmé cette hypothèse. Ces études montrent qu'un apport d'AGPI W3 entraîne un déséquilibre entre les métabolites issus de l'activité de la cyclo et de la lipoxigénase. Ce fait conduit à un effet bronchostricteur ; les AGPI W3 malgré leur action modulatrice du phénomène inflammatoire peuvent engendrer un effet délétère chez les patients ayant un asthme non sensible à l'aspirine.

Nous venons de voir par quelques exemples que les AGPI W3, en fonction de leur posologie, de l'état du patient qui les utilise, ont une action importante vis-à-vis de l'inflammation. Cette action doit être prise en compte dans toute prescription d'AGPI W3. Ceci soulève le problème de leur utilisation sans

contrôle ni conseils avisés (auto-médication), vu les grands désordres métaboliques possibles.

VII - Action sur l'immunité (23), (24), (25)

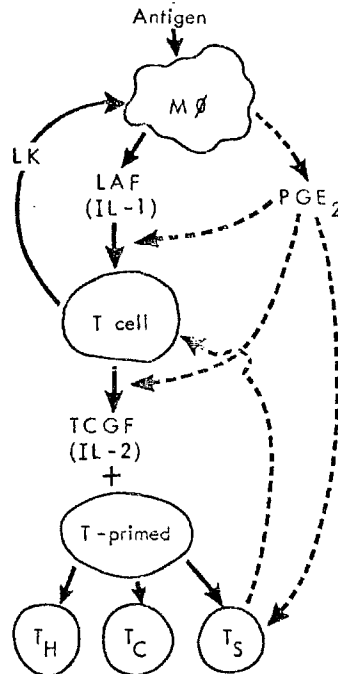
Le métabolisme des eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) participe au contrôle immunitaire. En effet, ils agissent sur les diverses populations de lymphocytes.

Prenons par exemple le cas de la PGE2 (issue de l'AA). Elle active les lymphocytes suppresseurs T8, inhibe la prolifération des lymphocytes auxiliaires, T4, tueurs, cytotoxiques ainsi que la prolifération des lymphocytes B qui fabriquent les anti-corps.

La figure 10 montre les inter-relations entre macrophages, lymphocytes, prostaglandines, leucotriènes.

Figure 10

FIG. 1. Interaction of mononuclear cells



Macrophage (Mφ) activation by antigen or lymphocyte (T-cell) products, i.e. lymphokine(s) (LK), leads to the production of macrophage products, i.e. monokines, such as lymphocyte-activating factor (LAF, IL-1). This monokine is one of the signals required for the production of a second lymphokine, i.e. T-cell growth factor (TCGF, IL-2). The presence of this factor is also necessary for a subset of T cells to become responsive to the IL-2. The contact between the competent cells and TCGF results in their clonal expansion, i.e. T-helper cells (T<sub>H</sub>), T-cytotoxic cells (T<sub>C</sub>) and T-suppressor cells (T<sub>S</sub>). PGE<sub>2</sub>, either produced by the activated macrophages or by other cells at the site of inflammation, suppresses the production of the monokines and lymphokines and possibly enhances the activity of T-suppressor cells to cause further suppression of lymphocyte activities. The pathways representing cell activation are indicated by solid lines (—) and those leading to suppression of cellular activity by broken lines (---).

Ref : LEWIS G.P, British Medical Bulletin 1983, vol. 39, n° 3 ; 243-248.

Les actions des AGPI W3 ont été étudiées sur l'immunité puisqu'ils entrent en compétition avec l'acide arachidonique pour produire des dérivés eicosanoïdiques antagonistes. Toutefois, les études menées à ce sujet ont démontré la complexité de ces différentes interactions. De plus, la demi-vie très courte des prostaglandines ne facilite pas les investigations puisque les résultats sont entachés d'erreurs. On peut cependant déduire de ces études une action

immuno-modulatrice des AGPI W3 qui est à relier à un déséquilibre du ratio AGPI W6 / AGPI W3.

Les AGPI W3 entraîneraient une baisse de la prolifération des lymphocytes T associée à une réduction de la production antigénique, ainsi qu'une baisse du taux de PGE2 et de PGI2 ; on note une augmentation du taux de PGE3. Les résultats d'une supplémentation modifient certains paramètres des cellules immunitaires conduisant à un effet dépresseur. Cet effet dépresseur est durable dans le temps, ce qui n'est pas forcément bénéfique pour tous les patients. En effet, si cet effet permet de lutter efficacement contre le psoriasis, l'eczéma atopique, les brûlures, la polyarthrite rhumatoïde ainsi que les néphropathies auto-immunes, il convient de ne pas négliger l'effet immuno-modulateur des AGPI W3 utilisés au long cours lors de la prévention du risque cardio-vasculaire.



## DISCUSSION

## I - Indications

Les AGPI W3 sont indiqués pour la prévention du risque cardio-vasculaire chez des patients normo ou dyslipidémiques (tableau VIII). L'expérience clinique de ceux-ci a donné lieu à une abondante littérature dont l'analyse, cas par cas, serait fastidieuse. Il semble préférable d'étudier les résultats publiés par types de patients (normo ou dyslipidémiques).

### I.1 - AGPI W3 et patients normolipidémiques

(26)

On constate pour des posologies de 3 à 6 g d'AGPI W3 par jour :

- une stabilité du cholestérol total,
- une chute de 12 à 65 % des triglycérides totaux,
- une modification des LDL parallèle à l'apport en cholestérol,
- des variations de HDL cholestérol diverses et relevant probablement de différentes méthodologies.

Il est notable que des apports de 3 à 6 g d'AGPI W3 par jour entraînent une légère augmentation des HDL.

I.2 - AGPI W3 et patients dyslipidémiques  
(type IIb)

Cette pathologie associe une augmentation des VLDL et des LDL. Le risque coronaire est majeur (tableau VIII).

TABLEAU VIII

Hyperlipoproteinémies et risque cardio-vasculaire  
(Classification de FREDRICKSON)

Type	Chyl.	VLDL	LDL	HDL	Risque coronaire
I	↗				+
II a			↗↗↗	↓	++++
II b		↗↗↗	↗↗		++++
III		↗↗↗			++
IV		↗↗↗	↗		+++
V	↗		↗		+

Les études par 4 à 6 g d'AGPI W3 quotidiens ont entraîné une chute marquée des triglycérides totaux sans influence notable sur le cholestérol. Les AGPI W3 associés à une diététique pauvre entraînent une stabilité de LDL cholestérol associée à une légère augmentation des HDL. Si le régime n'est pas strict, les résultats sont partiellement faussés, à savoir une baisse des HDL en cas d'apport excessif de cholestérol.

I.3 - AGPI W3 et les hypertriglicéridémies  
(26)

Les dyslipidémies de type IV et V selon FREDRICKSON (tableau VIII) sont des pathologies fréquentes. Elles associent une augmentation des chylomicrons, VLDL, LDL. La dyslipidémie de type IV engendre des risques coronaires importants. Les études montrent :

- une chute du cholestérol total de 3 à 12 % sous 3 à 6 g / j d'AGPI W3,

- une augmentation des LDL cholestérol qui reste toutefois dans des valeurs normales, les patients atteints de dyslipidémies IV et V ayant des taux initiaux anormalement bas. Les AGPI W3 ont un effet normalisant dans ce cas,

- une augmentation des mouvements de HDL cholestérol en général.

Dans les dyslipidémies de types IV et V, les AGPI W3 confirment leurs effets normolipémiants : hypotriglycéridémiant majeur, il préserve les grands équilibres entre lipoprotéines. D'autres études ont engendré des chutes de 80 % des triglycérides totaux, mais ceci nécessite 30 g / j d'AGPI W3, dose difficilement supportable. Il importe donc de bien établir les posologies pour que le facteur bénéfice / risque soit favorable aux patients.

I.4 - AGPI W<sub>3</sub> chez les patients insuffisants  
rénaux dialysés

Les patients insuffisants rénaux dialysés présentent une incidence de décès exceptionnellement élevée en rapport avec des accidents cardio-vasculaires et cérébrovasculaires. L'apport de 3,6 g / j d'EPA a provoqué :

- une baisse de 51 % des triglycérides totaux,
- une augmentation de 25 % des HDL totaux,
- une diminution de l'agrégation plaquettaire.

Ces effets bénéfiques sont à nuancer car un excès d'AGPI W<sub>3</sub> entraîne l'AA vers la peroxydation et ce qui en découle.

I.5 - AGPI W<sub>3</sub> et diabète sucré

L'intérêt des AGPI W<sub>3</sub> dans la prévention du processus d'athérosclérose a incité à son étude dans ces populations à risques que sont les patients atteints de diabète sucré. Les résultats montrent des effets bénéfiques :

- fonction plaquettaire rétablie,
- formation bénéfique d'eicosanoïdes,
- diminution des triglycérides totaux,
- diminution du TXA<sub>2</sub>

associés à des effets néfastes :

- aggravation de l'hyperglycémie,
- augmentation du taux de cholestérol (10 à 36 %).

Ces constatations restent toutefois inconstantes mais se rapprochent de doses importantes d'AGPI W3 (4 à 10 g / j).

En tout état de cause, la prescription d'AGPI W3 chez ces patients demande une surveillance médicale renforcée et des posologies rationnelles fondées sur l'appréciation du bénéfice confronté au risque.

Les indications que nous venons d'énumérer nous montrent que tout traitement par les AGPI W3 nécessite un suivi thérapeutique, car chaque patient réagira différemment aux AGPI W3 en fonction de son âge, son sexe, sa pathologie éventuelle.

Ceci doit être bien connu des prescripteurs pour que le traitement instauré soit efficace et sans effets secondaires.

## II - Posologies

La posologie des AGPI W3 suscite de nombreux commentaires. Les prescriptions de Maxepa (voir chapitre Nouveaux produits) préconisent 6 capsules quotidiennes, ce qui correspond à 1,8 g d'AGPI W3 de type EPA et DHA. Cette posologie est bien loin des 30 g d'AGPI W3 quotidiens nécessaires à l'effet hypotriglycéridémiant correspondant à une chute de 80 % des triglycérides totaux. Avec la posologie apportant 1,8 g d'AGPI W3 on peut espérer une baisse de 20 à 30 % des triglycérides totaux. Celle-ci est fonction du taux de cholestérol, puisqu'un taux important peut freiner l'activité hypotriglycéridémiante d'où l'association avec un régime hypocholestérolémiant strict.

SAYENOR et Coll., (17) ont étudié l'action d'1,8 g d'EPA et de DHA. Celle-ci n'a pas provoqué de profondes modifications du temps de saignement contrairement à l'apport de 3,6 g (12 capsules de Maxépa / j) qui a provoqué une augmentation de 200 % du temps de saignement, image d'un déséquilibre du système des thromboxanes et prostaglandines.

La posologie de 1,8 g / j d'AGPI W3 (6 capsules de Maxepa) engendre une atoxicité, prouvée par les études d'AMM (autorisation de mise sur le marché) tout en préservant l'action bénéfique vis-à-vis des risques cardio-vasculaires. On peut quant même s'interroger sur les effets physiologiques réels de cette posologie au long cours (plus de 12 mois) ce fait n'ayant pas donné lieu à des études.

D'autres posologies ont été étudiées. Ces dernières, beaucoup plus élevées, apportaient jusqu'à 30 g d'AGPI W3 par jour. Les effets physiologiques se sont révélés beaucoup plus marqués, mais cette posologie s'est avérée difficilement supportable du fait de ses effets délétères sur la coagulation et l'immunité notamment. Les posologies maximales pouvant être utilisées sous contrôle médical renforcé et sur un laps de temps réduit peuvent se situer aux alentours de 12 à 15 g d'AGPI W3 par jour. Tout traitement de ce type entre dans le cadre d'une évaluation du rapport bénéfice / risque. Ces constatations nous montrent que les AGPI W3 sont intéressants en thérapeutique cardio-vasculaire, mais que le problème des apports tolérables doit susciter une attitude prudente.

### III - Effets secondaires possibles

On a noté dans quelques cas des phénomènes de nausées et d'éruclations ; ces phénomènes se sont révélés très rares. A côté de ces phénomènes, nous allons nous arrêter plus longuement aux effets néfastes constatés au cours de traitements. Ces derniers concernent le statut en antioxydants et l'équilibre du rapport AGPI W6 / AGPI W3.

### IV - Statut en antioxydants(28)

La peroxydation des lipides conduit à la formation en bout de chaîne, d'alcanes, d'alcènes, de MDA peroxydes et de radicaux libres. Ces lipides peroxydes formés sont très agressifs vis-à-vis de l'organisme puisqu'ils participent au développement de pathologies telles que l'athérosclérose, l'emphysème, le cancer. En fait, pour éviter ceci, ces lipides peroxydes sont captés par la vitamine E (acétate d'alphatocophérol) qui les neutralise. Elle représente la substance anti-oxydante de base. L'EPA entrant en concurrence avec l'AA, entraîne celui-ci vers la peroxydation. On a donc une consommation excessive de vitamine E. Les capsules de Maxépa apportent 1,75 mg de vitamine E pour combler l'augmentation du besoin. Mais cet apport ne semble pas suffisant. MOHSEN MEYDANI et Coll. (28) 1991 ont étudié le statut en vitamine E chez des patientes traitées par 6 capsules de Maxépa quotidiennes (1,8 g d'AGPI W3). Des prélèvements sanguins sont effectués avant, après 1, 2, 3 mois de traitement. Les analyses ont porté sur les triglycérides totaux, [vit E], ratio  $\frac{AA}{EPA}$ , ratio  $\frac{\text{lipides peroxydes}}{\text{triglycérides}}$ .



Les patientes représentaient 15 jeunes femmes de 25 à 30 ans et 10 femmes âgées de 51 à 71 ans. Les résultats montrent une diminution du ratio  $\frac{AA}{EPA}$ , celle-ci est plus élevée chez les femmes âgées, les triglycérides sont, eux aussi, diminués.

Les taux plasmatiques de la vitamine E ne sont pas abaissés les 2 premiers mois. La chute de ces taux se produit lors du troisième mois ; en parallèle on note une augmentation significative des lipides peroxydes. Les modifications du statut observées chez les personnes âgées sont toujours plus importantes que chez les jeunes femmes chez qui l'on note déjà une augmentation des lipides peroxydes. Cette étude souligne bien le risque potentiel d'un traitement par les AGPI W3 puisque l'on se trouve dans ce cas à la posologie effective du Maxepa. La solution de doubler, voire tripler la quantité de vitamine E contenue dans les capsules de Maxepa a été proposée. Celle-ci doit être envisagée avec prudence vu les modifications induites par les AGPI W3 sur la synthèse des eicosanoïdes, ce qui nous amène à parler du problème de la supplémentation en AGPI W3.

#### V - Le rapport AGPI W6/AGPI W3 (29, 30, 31, 32, 33)

Comme nous l'avons évoqué précédemment, nous voyons que le rôle principal des AGPI W3 se situe au niveau de la synthèse des eicosanoïdes. L'EPA et l'AA sont les 2 acides supportant la synthèse. Celle-ci conduit à la formation de prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, prostacyclines qui participent à de multiples fonctions de régulation et d'inter-relations dans la

cellule ainsi que dans les milieux extra-cellulaires. Les observations épidémiologiques sur l'homme ainsi que les investigations expérimentales sur l'animal ont montré l'implication physiopathologique des eicosanoïdes. Dans la cellule, les AGPI W6 et W3 sont donc en compétition métabolique vis-à-vis des enzymes désaturases, élongases, cyclo-oxygénases et lipoxigénases qui catalysent les réactions d'assimilation et de conversion en dérivés eicosanoïdes. Un excès d'AGPI W3 engendre un déséquilibre. Cet état conduit à la formation de nouveaux eicosanoïdes entraînant des modifications :

- de la coagulation,
- de l'inflammation,
- de l'immunité.

Les études, dans la plupart des cas, ont orienté leurs investigations vers un apport excessif d'AGPI W3, le rapport  $\frac{\text{AGPI W6}}{\text{AGPI W3}}$  étant inférieur à 0,5, alors que le rapport usuel se situe de 6 à 10. Les résultats ont mis en évidence une altération des teneurs en AA des phospholipides conduisant à une diminution de la formation des prostaglandines du groupe 2 et des leucotriènes du groupe 4.

En étudiant des déséquilibres issus de nos erreurs alimentaires ou de nos traitements, on observe des déséquilibres plus modérés conduisant à un rapport  $\frac{\text{AGPI W6}}{\text{AGPI W3}}$  proche de 2. Un effet dépresseur de la disponibilité cellulaire de l'AA est observé ce qui engendre une diminution de la synthèse des PGE2, PGI2, TXA2 et LTB4 ; en

parallèle, la formation d'eicosanoïdes issus de l'EPA est stimulée, à savoir PGE3, PGI3, TXA3, LTB5.

Ces nouveaux médiateurs interviennent alors dans les systèmes de la coagulation, de l'inflammation et de l'immunité. Il en découle un état d'hypocoagulation associée à une action modulo-immunitaire puissante.

Ces constatations montrent bien que les déséquilibres AGPI W6 / AGPI W3 jouent un rôle prépondérant dans certaines pathologies telles que : maladies auto immunes, cancers, brûlures, polyarthrite rhumatoïde et allergies.

Il faut donc continuer à les étudier pour les cerner le mieux possible.

Concernant le ratio AGPI W6 / AGPI W3, les données physiopathologiques expérimentales acquises à la fois dans des conditions d'équilibre ou de déséquilibre nous ont montré que l'adaptation métabolique de l'homme a ses limites. Le dépassement de celles-ci engendre des désordres pathologiques importants. Il convient donc de prendre en considération l'équilibre du ratio AGPI W6 / AGPI W3 dans l'alimentation de l'homme, et de veiller à garder continuellement ce rapport dans ses valeurs limites.

#### VI - Interactions médicamenteuses

Elles sont peu nombreuses.

On note tout d'abord une interaction entre AGPI W3 et trinitrine puisque les patients atteints d'angine de poitrine

traités par du Maxepa peuvent diminuer fortement leur consommation de trinitrine. Les AGPI W3 provoquent aussi une diminution des flashes cutanés chez les patients traités par les dérivés de l'acide nicotinique. La troisième interaction possible est plus néfaste puisqu'elle concerne l'association anti-coagulants AGPI W3, le risque hémorragique étant fortement augmenté.

Des conclusions précédentes, on peut s'interroger sur l'action d'immuno-modulateurs sur des patients déjà traités au long cours par des AGPI W3, ce fait n'ayant pas, à notre connaissance donné lieu à une publication.

## CONCLUSION

Au cours de ce mémoire, nous avons tenté de synthétiser les connaissances récentes concernant le rôle biologique des AGPI de la famille W3.

Leurs sources biologiques sont essentiellement marines et leur essentialité souligne leur importance.

Leurs effets bénéfiques sont attachés surtout à leur rôle hypotriglycéridémiant et hypoagrégants plaquettaires, mais d'autres effets significatifs sur l'inflammation sont appelés à être mieux exploités.

Toutefois, après un engouement dû à la diffusion de l'information et à l'exploitation commerciale de leurs propriétés, il apparaît des limites à leur utilisation et des risques d'effets adverses.

Ces effets adverses concernent leur susceptibilité à la peroxydation qui les expose dans les membranes au stress oxydant, leur activité sur la plaquette et la coagulation qui justifie des précautions d'emploi, et plus récemment leurs propriétés immuno-modulatrices. Leur utilisation, surtout dans les groupes à risques dont le statut en antioxydant est modifié, doit donc être prudente et prendre en compte le rapport entre AGPI de la série W6 et de la série W3.

Nous pensons que le pharmacien d'officine est le mieux placé pour informer les patients et assurer en toute sécurité l'utilisation bénéfique de ces produits.

# ANNEXES

ANNEXE 1

**Sardine : Sardina pilchardus**  
**Huile de constitution**

Constituant	Unité	Moyenne	Ec.Type	Min	Max	Eff
Energie (Méthode 1)	kcal/kg	8990.0				
Energie (Méthode 1)	kJ/kg	36960.0				
Eau	g/kg	Tr.				
Matières Sèches	g/kg	999.0				
Protéines (N*6.25)	g/kg	Tr.				
Lipides Totaux	g/kg	999.0				
Glucides Disponibles	g/kg	0.0				
----- MINERAUX -----						
Sodium	mg/kg	Tr.				
Magnésium	mg/kg	Tr.				
Phosphore	mg/kg	Tr.				
Calcium	mg/kg	Tr.				
Fer	mg/kg	Tr.				
Cuivre	mg/kg	Tr.				
Zinc	mg/kg	Tr.				
----- ACIDES GRAS en % Acides gras totaux -----						
Ac. Myristique (C14:0)	% AGtot	7.6				
Ac. Pentadécanoïque (C15:0)	% AGtot	0.6				
Ac. Palmitique (C16:0)	% AGtot	16.2				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	% AGtot	9.2				
Ac. Margarique (C17:0)	% AGtot	0.7				
Ac. Stéarique (C18:0)	% AGtot	3.5				
Ac. Oléique (C18:1)	% AGtot	11.4				
Ac. Linoléique (C18:2)	% AGtot	1.3				
Ac. Linoléinique (C18:3)	% AGtot	0.9				
Ac. Octadecatétranoïq.(C18:4)	% AGtot	2.0				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	% AGtot	3.2				
Ac. Arachidonique (C20:4)	% AGtot	1.6				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	% AGtot	16.9				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	% AGtot	3.8				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	% AGtot	2.5				
Ac. Docosahexaénoïque (C22:6)	% AGtot	12.9				
AG Saturés / AG Totaux	% AGtot	28.6				
AG Monoinsat. / AG Totaux	% AGtot	27.6				
AG Polyinsaturés / AG Totaux	% AGtot	38.1				
----- ACIDES GRAS en g/kg -----						
Ac. Myristique (C14:0)	g/kg	72.6				
Ac. Pentadécanoïque (C15:0)	g/kg	5.7				
Ac. Palmitique (C16:0)	g/kg	154.7				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	g/kg	87.9				
Ac. Margarique (C17:0)	g/kg	6.7				
Ac. Stéarique (C18:0)	g/kg	33.4				
Ac. Oléique (C18:1)	g/kg	108.9				
Ac. Linoléique (C18:2)	g/kg	12.4				
Ac. Linoléinique (C18:3)	g/kg	8.6				
Ac. Octadecatétranoïq.(C18:4)	g/kg	19.1				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	g/kg	30.6				
Ac. Arachidonique (C20:4)	g/kg	15.3				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	g/kg	161.4				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	g/kg	36.3				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	g/kg	23.9				
Ac. Docosahexaénoïque (C22:6)	g/kg	123.2				
Ac.gras saturés totaux	g/kg	273.1				
Ac.gras monoinsaturés totaux	g/kg	263.6				
Ac.gras polyinsaturés totaux	g/kg	363.9				



Morue : Gadus morrhua ANNEXE 2  
Huile de foie

Constituant	Unité	Moyenne	Ec.Type	Min	Max	Eff
Energie (Méthode 1)	kcal/kg	8990.0				
Energie (Méthode 1)	kJ/kg	36960.0				
Eau	g/kg	Tr.				
Matières Sèches	g/kg	999.0				
Protéines (N*6.25)	g/kg	Tr.				
Lipides Totaux	g/kg	999.0				
Glucides Disponibles	g/kg	0.0				
----- VITAMINES -----						
Rétinol	µg/kg	100000.0				
Bêta-Carotène	µg/kg	Tr.				
Vitamine D	µg/kg	2100.0				
Vitamine E	mg/kg	200.0				
Vitamine C	mg/kg	0.0				
Thiamine	mg/kg	0.0				
Riboflavine	mg/kg	0.0				
Niacine	mg/kg	0.0				
Acide Pantothénique	mg/kg	0.0				
Vitamine B6	mg/kg	0.0				
Vitamine B12	µg/kg	0.0				
Ac. Folique Libre	µg/kg	0.0				
Folates Totaux	µg/kg	0.0				
Biotine	µg/kg	0.0				
----- MINERAUX -----						
Sodium	mg/kg	Tr.				
Magnésium	mg/kg	Tr.				
Phosphore	mg/kg	Tr.				
Calcium	mg/kg	Tr.				
Fer	mg/kg	Tr.				
Cuivre	mg/kg	Tr.				
Zinc	mg/kg	Tr.				
----- ACIDES GRAS en % Acides gras totaux -----						
Ac. Myristique (C14:0)	% AGtot	4.2				
Ac. Pentadécanoïque (C15:0)	% AGtot	0.6				
Ac. Palmitique (C16:0)	% AGtot	10.6				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	% AGtot	9.5				
Ac. Margarique (C17:0)	% AGtot	0.2				
Ac. Stéarique (C18:0)	% AGtot	1.4				
Ac. Oléique (C18:1)	% AGtot	21.1				
Ac. Linoléique (C18:2)	% AGtot	1.0				
Ac. Linoléique (C18:3)	% AGtot	0.4				
Ac. Octadécatétraénoïque (C18:4)	% AGtot	0.8				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	% AGtot	19.0				
Ac. Eicosadiénoïque (C20:2)	% AGtot	Tr.				
Ac. Arachidonique (C20:4)	% AGtot	0.4				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	% AGtot	9.5				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	% AGtot	7.3				
Ac. Docosatétraénoïque (C22:4)	% AGtot	0.4				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	% AGtot	0.6				
Ac. Docosaénoïque (C22:6)	% AGtot	12.6				
AG C24:1	% AGtot	Tr.				
AG Saturés / AG Totaux	% AGtot	17.0				
AG Monoinsat. / AG Totaux	% AGtot	56.9				
AG Polyinsaturés / AG Totaux	% AGtot	25.7				
----- ACIDES GRAS en g/kg -----						
Ac. Myristique (C14:0)	g/kg	40.1				
Ac. Pentadécanoïque (C15:0)	g/kg	5.7				
Ac. Palmitique (C16:0)	g/kg	101.2				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	g/kg	90.7				

Morue : Gadus morrhua  
Huile de foie

Constituant	Unité	Moyenne	Ec.Type	Min	Max	Eff
Ac. Margarique (C17:0)	g/kg	1.9				
Ac. Stéarique (C18:0)	g/kg	13.4				
Ac. Oléique (C18:1)	g/kg	201.5				
Ac. Linoléique (C18:2)	g/kg	9.6				
Ac. Linoléinique (C18:3)	g/kg	3.8				
Ac. Octadécatétraénoïq. (C18:4)	g/kg	7.6				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	g/kg	181.5				
Ac. Eicosadiénoïque (C20:2)	g/kg	0.1				
Ac. Arachidonique (C20:4)	g/kg	3.8				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	g/kg	90.7				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	g/kg	69.7				
Ac. Docosatétraénoïque (C22:4)	g/kg	3.8				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	g/kg	5.7				
Ac. Docosahéxaénoïque (C22:6)	g/kg	120.3				
AG C24:1	g/kg	0.1				
Ac.gras saturés totaux	g/kg	162.4				
Ac.gras monoinsaturés totaux	g/kg	543.5				
Ac.gras polyinsaturés totaux	g/kg	245.5				

---

ANNEXE 3

**Menhaden : Brevoortia tyrannus**  
**Huile**

Constituant	Unité	Moyenne	Ec.Type	Min	Max	Eff
Energie (Méthode 1)	kcal/kg	8990.0				
Energie (Méthode 1)	kJ/kg	36960.0				
Eau	g/kg	Tr.				
Matières Sèches	g/kg	999.0				
Protéines (N*6.25)	g/kg	Tr.				
Lipides Totaux	g/kg	999.0				
Glucides Disponibles	g/kg	0.0				
----- MINERAUX -----						
Sodium	mg/kg	Tr.				
Magnésium	mg/kg	Tr.				
Phosphore	mg/kg	Tr.				
Calcium	mg/kg	Tr.				
Fer	mg/kg	Tr.				
Cuivre	mg/kg	Tr.				
Zinc	mg/kg	Tr.				
----- ACIDES GRAS en % Acides gras totaux -----						
Ac. Myristique (C14:0)	% AGtot	12.6				
Ac. Palmitique (C16:0)	% AGtot	22.4				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	% AGtot	15.8				
Ac. Stéarique (C18:0)	% AGtot	2.9				
Ac. Oléique (C18:1)	% AGtot	14.7				
Ac. Linoléique (C18:2)	% AGtot	1.1				
Ac. Linoléique (C18:3)	% AGtot	0.8				
Ac. Octadécatétraénoïq.(C18:4)	% AGtot	1.1				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	% AGtot	2.1				
Ac. Arachidonique (C20:4)	% AGtot	1.0				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	% AGtot	11.8				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	% AGtot	0.9				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	% AGtot	1.4				
Ac. Docosahexaénoïque (C22:6)	% AGtot	5.0				
AG C15:0 + C17:0	% AGtot	2.8				
AG Saturés / AG Totaux	% AGtot	40.7				
AG Monoinsat. / AG Totaux	% AGtot	33.5				
AG Polyinsaturés / AG Totaux	% AGtot	22.2				
----- ACIDES GRAS en g/kg -----						
Ac. Myristique (C14:0)	g/kg	120.3				
Ac. Palmitique (C16:0)	g/kg	213.9				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	g/kg	150.9				
Ac. Stéarique (C18:0)	g/kg	27.7				
Ac. Oléique (C18:1)	g/kg	140.4				
Ac. Linoléique (C18:2)	g/kg	10.5				
Ac. Linoléique (C18:3)	g/kg	7.6				
Ac. Octadécatétraénoïq.(C18:4)	g/kg	10.5				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	g/kg	20.1				
Ac. Arachidonique (C20:4)	g/kg	9.6				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	g/kg	112.7				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	g/kg	8.6				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	g/kg	13.4				
Ac. Docosahexaénoïque (C22:6)	g/kg	47.8				
AG C15:0 + C17:0	g/kg	26.7				
Ac.gras saturés totaux	g/kg	388.7				
Ac.gras monoinsaturés totaux	g/kg	319.9				
Ac.gras polyinsaturés totaux	g/kg	212.0				

## ANNEXE 4

Hareng : Clupea harengus  
Huile

Constituant	Unité	Moyenne	Ec.Type	Min	Max	Eff
Energie (Méthode 1)	kcal/kg	8990.0				
Energie (Méthode 1)	kJ/kg	36960.0				
Eau	g/kg	Tr.				
Matières Sèches	g/kg	999.0				
Protéines (N*6.25)	g/kg	Tr.				
Lipides Totaux	g/kg	999.0				
Glucides Disponibles	g/kg	0.0				
----- MINERAUX -----						
Sodium	mg/kg	Tr.				
Magnésium	mg/kg	Tr.				
Phosphore	mg/kg	Tr.				
Calcium	mg/kg	Tr.				
Fer	mg/kg	Tr.				
Cuivre	mg/kg	Tr.				
Zinc	mg/kg	Tr.				
----- ACIDES GRAS en % Acides gras totaux -----						
Ac. Myristique (C14:0)	% AGtot	5.7				
Ac. Pentadécanoïque (C15:0)	% AGtot	0.6				
Ac. Palmitique (C16:0)	% AGtot	13.3				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	% AGtot	6.5				
Ac. Margarique (C17:0)	% AGtot	0.5				
Ac. Stéarique (C18:0)	% AGtot	1.1				
Ac. Oléique (C18:1)	% AGtot	14.7				
Ac. Linoléique (C18:2)	% AGtot	1.1				
Ac. Linoléinique (C18:3)	% AGtot	0.4				
Ac. Octadecatétraoïque (C18:4)	% AGtot	0.8				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	% AGtot	17.9				
Ac. Eicosadiénoïque (C20:2)	% AGtot	Tr.				
Ac. Arachidonique (C20:4)	% AGtot	0.3				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	% AGtot	6.6				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	% AGtot	22.8				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	% AGtot	0.8				
Ac. Docosahénoïque (C22:6)	% AGtot	6.8				
AG C24:1	% AGtot	Tr.				
AG Saturés / AG Totaux	% AGtot	21.2				
AG Monoinsat. / AG Totaux	% AGtot	61.9				
AG Polyinsaturés / AG Totaux	% AGtot	16.8				
----- ACIDES GRAS en g/kg -----						
Ac. Myristique (C14:0)	g/kg	54.4				
Ac. Pentadécanoïque (C15:0)	g/kg	5.7				
Ac. Palmitique (C16:0)	g/kg	127.0				
Ac. Palmitoléique (C16:1)	g/kg	62.1				
Ac. Margarique (C17:0)	g/kg	4.8				
Ac. Stéarique (C18:0)	g/kg	10.5				
Ac. Oléique (C18:1)	g/kg	140.4				
Ac. Linoléique (C18:2)	g/kg	10.5				
Ac. Linoléinique (C18:3)	g/kg	3.8				
Ac. Octadecatétraoïque (C18:4)	g/kg	7.6				
Ac. Eicosénoïque (C20:1)	g/kg	171.0				
Ac. Eicosadiénoïque (C20:2)	g/kg	0.1				
Ac. Arachidonique (C20:4)	g/kg	2.9				
Ac. Eicosapentaénoïque (C20:5)	g/kg	63.0				
Ac. Docosénoïque (C22:1)	g/kg	217.8				
Ac. Docosapentaénoïque (C22:5)	g/kg	7.6				
Ac. Docosahénoïque (C22:6)	g/kg	64.9				
AG C24:1	g/kg	0.1				
Ac.gras saturés totaux	g/kg	202.5				
Ac.gras monoinsaturés totaux	g/kg	591.3				

ANNEXE 5

**Huile de poissons:**  
**- toutes origines confondues**

Constituant	Unité	Moyenne Ec.Type	Min	Max	Eff
Energie (Méthode 1)	kcal/kg	8990.0			
Energie (Méthode 1)	kJ/kg	36960.0			
Eau	g/kg	Tr.			
Matières Sèches	g/kg	999.0			
Protéines (N*6.25)	g/kg	Tr.			
Lipides Totaux	g/kg	999.0			
Glucides Disponibles	g/kg	0.0			
----- MINERAUX -----					
Sodium	mg/kg	Tr.			
Magnésium	mg/kg	Tr.			
Phosphore	mg/kg	Tr.			
Calcium	mg/kg	Tr.			
Fer	mg/kg	Tr.			
Cuivre	mg/kg	Tr.			
Zinc	mg/kg	Tr.			

ANNEXE 6

Acides polyinsaturés  $\omega 6$  et  $\omega 3$  d'aliments d'origine animale et d'origine végétale  
en % des acides gras totaux

		Saindoux	Beurre	Suif	Oeuf	Bœuf	Poulet	Saumon	Truite	Huile de Foie de Morue	Huile de Poisson MaxEPA
ac. linoléique .....	18 : 2 $\omega 6$	8,0%	4,0%	3,8%	12,8%	2,0%	30,0%	2,4%	2,6%	1,9%	1,1%
ac. arachidonique .....	20 : 4 $\omega 6$	-	-	-	0,3%	1,0%	5,6%	2,0%	1,9%	0,4%	1,0%
total $\omega 6$ .....		8,0%	4,0%	3,8%	13,1%	3,0%	37,7%	4,4%	4,5%	2,6%	2,8%
ac. linoléique .....	18 : 3 $\omega 3$	1,0%	tr	0,5%	-	1,3%	1,0%	5,8%	1,9%	1,0%	0,6%
ac. éicosapentaénoïque (EPA) .....	20 : 5 $\omega 3$	-	-	-	-	-	0,7%	7,2%	6,0%	8,4%	17,6%
ac. docosapentaénoïque .....	22 : 5 $\omega 3$	-	-	-	-	-	2,2%	4,2%	3,0%	0,9%	2,1%
ac. docosahexaénoïque (DHA) .....	22 : 6 $\omega 3$	-	-	-	-	-	0,6%	24,2%	21,7%	10,8%	10,9%
total $\omega 3$ .....		1,0%	tr	0,5%	-	1,3%	4,5%	41,4%	32,6%	24,6%	35,7%
rapport $\omega 6/\omega 3$ .....		8	X	7,6	X	2,3	8,4	0,11	0,14	0,11	0,08

		Blé	Avocat	Noix	Noix de coco	Huile d'arachide	Huile de tournesol	Huile d'olive	Huile de maïs	Huile de soja	Huile de colza	Huile de palme
ac. linoléique .....	18 : 2 $\omega 6$	62,0%	12,8%	52,1%	2,0%	20,0%	60,0%	10,0%	59,0%	53,0%	22,0%	10,0%
ac. arachidonique .....	20 : 4 $\omega 6$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
total $\omega 6$ .....		62,0%	12,8%	52,1%	2,0%	20,0%	60,0%	10,0%	59,0%	53,0%	22,0%	10,0%
ac. linoléique .....	18 : 3 $\omega 3$	5,3%	1,1%	9,2%	tr	0,5%	0,5%	1,5%	1,0%	8,0%	9,0%	0,5%
ac. éicosapentaénoïque (EPA) .....	20 : 5 $\omega 3$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ac. docosapentaénoïque .....	22 : 5 $\omega 3$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ac. docosahexaénoïque (DHA) .....	22 : 6 $\omega 3$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
total $\omega 3$ .....		5,3%	1,1%	9,2%	tr	0,5%	0,5%	1,5%	1,0%	8,0%	9,0%	0,5%
rapport $\omega 6/\omega 3$ .....			11,7	5,7	X	40	120	7	59	7	25	20

## BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) GREEN P., FUCHS J., SCHOENFELD N., LEIBOVICI L., LURIE Y., BEIGEL Y., ROTENBERG Z., MAMET R., BUDOWSKI P., Effects of fish-oil ingestion on cardiovascular risk factors in hyperlipidemic subjects in Israel : a randomized double-blind crossover study, Am. J. Clin. Nutr. 1990 ; 52 : 1128-24.
- (2) BROWN A.J, ROBERTS D.C.K, PRITCHARD J.E, TROSWELL A.S, a mixed australian fish diet and fish oil supplementation : impact on the plasma lipid profile of healthy men : Am. J. Clin Nutr. 1990 ; 52 : 825-33.
- (3) WILT T.J., LOFGREN R.P., NICHOL K.L., SCHORER A.E., CRESPIG L., DOWNES D., ECKFELDT J., Fish oil supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolemia, Annals of Medecine, Volume III, Number II : 900-905, 1989.
- (4) SIMONS L.A., HICKIE J.B. and BALASUBRAMANIAM S., On the effects of dietary n-3 fatty acids (Maxepa) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidemia, Atherosclerosis, 54 (1985) 75.
- (5) CONNOR, Hypolipidemic effects of dietary - 3 fatty acids in normal and hyperlipidemic humans ; effectiveness and mechanism. In health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods. A.P. Simopoulos, R.R. Kifer, R.E. Martin, editor Academic Press, Orlando, FL 173-210, 1986.
- (6) HARRIS W.S., CONNOR W.E., ILLINGWORTH D.R., ROTHROCK D.W., FOSTER D.M., effects of fish oil on VLDL triglycerides kinetics in humans. J. Lipid Res. 1990, 31 : 1549-1558.
- (7) INAGAKI M. and HARRIS W.S., 1990, Changes in lipoprotein composition in hypertriglyceridemic patients taking cholesterol-free fish oil supplements. Atherosclerosis, 82 : 237-246.
- (8) ILLINGWORTH D.R., HARRIS W.S., CONNOR W.E., Innibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega - 3 fatty acids in humans, Atherosclerosis 1984 ; 4 : 270-5.
- (9) MARIUM T Chilibs, KING I.B., KNOPP R.H., Divergent lipoprotein response to fish oils with various ratio of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, Am. J. Clin. Nutr., 1990, 52 ; 632-9.
- (10) DYERBERG J., BANG H.O., STOFFERSEN E., MONCADA S., VANE J.R., Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis ? Lancet 1978 ; 2 : 117-9.
- (11) HOLMAN, Nutritionnal and metabolic Interrelation ship between fatty acids, Fed. Proc. 1964 ; 23 : 1062-7.
- (12) SANDERS TAB, SULLIVAN D.R., REEVE J. et al., Triglyceride-



lowering effect of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridaemia, Arteriosclerosis 1985 ; 5 : 459-65.

(13) HARRIS W.S., Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans : a critical review. J. Lipid Res. 1989 ; 30 : 785-807.

(14) GOLDMAN D.W., PICKETT W.C., GOETZL E.J., Human neutrophil chemotactic and degranulation activities of leukotriene B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>) derived from eicosapentaenoic acid, Biochem Biophys Res Commun 1983 ; 117 : 282-288.

(15) BURR et coll., Effects of change in fat, fish, and fibres in takes on death and Myocardiol reinfaction : diet and reinfaction trial (DART) the lancet 8666 (1989).

(16) DYERBERG J., BANG J.O., A hypothesis on the development of acute myocardial infarctions in Greelanders. Scand J. Clin. Lab. Invest 42 (161) : 7-13, 1982.

(17) SAYNOR R., VEREL D., GILLOT T., The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. Atherosclerosis 1984 ; 50 : 3-10.

(18) KNUD Kragballe and KARSTEN Fogh, A low-fat diet supplemented with dietary fish oil (Max-EPA). Results in Improvement of Psoriasis and in Formation of Leukotriene B<sub>5</sub>.

(19) CORROCHER R., FERRARI S., MARZIADE GRIONCOLI A.B., OLIVIERI O., GUARINI P., STANZIOL A., BARBA A.L., GREGOLINI L., Effects of fish oil supplementation on erythrocyte lipid pattern, malondialdehyde production and glutathione, Peroxydase activity in psoriasis. Clinical Chimica Acta, 179 (1989), 121-132.

(20) JAMES J., POMPOSELLI B.S., EDWARD A., MASCIOLI M.D., BRUCE R., BISTUAN M.D., LOPES S.M., BLACKBURN G.L., Attenuation of febrile response in guinea pigs by fish oil enriched diets, Journal of Parental and enteral nutrition 13 : 136-140, 1989.

(21) LEE T.H., AUSTEN K.F., LEITCH A.G., The effects of a fish oil enriched diet on pulmonary mechanics during anaphylaxis, Am Rev. Respir. Dis. 1985 : 132 : 1204-9.

(22) PICADO C., CASTILLO J.A., SCHINCA N., PUJACTES M., ORDINAS A., CORONAS A., AGUSTI VIDAL A., Effects of a fish oil enriched diet on aspirin intolerant asthmatic patients : a pilot study, Thorax, 1988 ; 43 : 93-97.

(23) DARSHAM S.K., BRANCH L.B., LOVE J.E., TAYLOR P.C., RIVERA Y.N., IACONO J.M., Dietary  $\alpha$ -linolenic acid and immunocompetence in humans, Am. J. Clin. Nutr. 1991 : 53 : 40-6.

(24) HOMSY J., MORROW W.J.W., LEVY J.A., Nutrition and autoimmunity : a review, Clin. Exp. Immunol. (1986) - 65 ; 473-488.

(25) BJERVE K.S., FISCHER S., WAMMER F., EGELAND T.,  $\alpha$ -Linolenic acid and long-chain W3 fatty acid supplementation in three patients with W-3 fatty acid deficiency : effect on lymphocyte function. Plasma and red cell lipids, and prostanoid formation, Am J. Clin. Nutr. 1989 ; 49 : 290-300.

(26) WILLIAM S. HARRIS, Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in human : a critical review, J. Lipid. Res. : 1989 : 30 ; 785.

(27) LLOYD Axelrod, Perspective in diabêtes omega 3 fatty acids in diabêtes Mellitus gift from the sea ?, Diabêtes, vol. 38, may 89.

(28) MOHSEN M., NATIELLO F., GOLDIN B., FREE N., WOODS M., SCHAEFER E., BLUMBERG J.B., GORBACH S.L., Effects of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women, J. Nutr. 121 : 484-491, 1991.

(29) KINSELLA J.E., LOKESH B., GERMAN B.J., SWANSON J. & ZUNIG M. (1987), Eicosanoid synthesis and membrane enzymes are affected by dietary fat level and ratios of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. In : proceedings of the AOCS Short Course on Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids (Lands, W.E.M., ed.), pp. 416-421, American Oil Chemists' Society, Champaign, IL.

(30) MORTENSEN J.Z., SCHMIDT E.B., NIELSEN A.H., DYERBERG J., The effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. Throm Haemost 50 : 543-546, 1983.

(31) RADACK K., M.D., FALN, DECK C., HUSTE G., The comparative effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma fibrinogen levels : a controlled clinical trial in hypertriglyceridemic subjects, J. Am. Nutr., vol. 9, n° 4, 352-357 (1990).

(32) WHELAN J., BROUGHTON K.S., KINSELLA J.E., The comparative effects of dietary  $\alpha$ -linolenic Acid and fish oil on 4 and 5 series leukotriênes formation, in Vivo lipids 26, 119-126 (1991).

(33) KESTIN M., CLIFTON P., BELLING G.B., NESTEL P.J., n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants, Am J. Clin. Nutr. 1990 ; 51 : 1028-34.



AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

-----

De la Thèse dont l'intitulé est : \_\_\_\_\_

*Les huiles de Poissons - Effets bénéfiques  
et Adverses des acides gras de la série ω3.*

\_\_\_\_\_

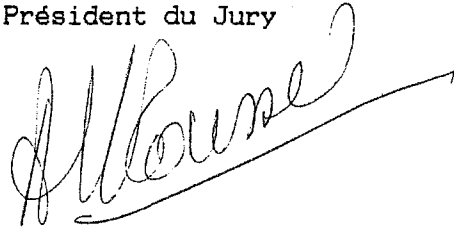
CANDIDAT : M<sup>onsieur</sup> PELORSON Lionel

\_\_\_\_\_

VU

GRENOBLE, le 11 janvier 1993

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 11 janvier 1993

P/ Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR Pharmacie



J. ROCHAT