

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 1)

Rappels biochimiques, eicosanoïdes, statut en acides gras et rôles



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

C'est pourquoi, en plus d'une alimentation ciblée en oméga-3, la supplémentation devrait faire partie de nos traitements devant toute maladie inflammatoire cutanée ou liée à une inflammation systémique de "bas grade" chronique et silencieuse, avec des bénéfices cliniques en 3 mois, à condition d'utiliser de hautes doses et pendant longtemps.

Rappel biochimique

1. Structure et nomenclature des AG

Un AG est constitué d'une LC de carbone (C) sous forme de plusieurs groupements méthylène (-CH₂-) avec à l'une

des extrémités une fonction acide – le groupement carboxyle (-COOH) – et à l'autre extrémité terminale un groupement méthyl (-CH₃) (**fig. 1**). Formule: CH₃-(CH₂)_n-(CH)_m-COOH [2].

On distingue:

>>> La série oméga-3 (huile de colza, chanvre, noix, lin, cameline):

– la 1^{re} double liaison (C=C) est située sur le 3^e C à partir de l'extrémité méthyl (**fig. 1**);

– le chef de file est l'ALA comprenant 3 doubles liaisons. Nomenclature: ALA: 18:3ω3;

– 18 est le nombre de C, 3 celui de doubles liaisons (C=C), ω-3 est la position de la 1^{re} double liaison.

Les acides gras (AG) représentent un des 7 piliers de la médecine nutritionnelle et fonctionnelle. Parmi les lipides, les AG polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (AGPI ω-3-LC) constituent une famille d'AG dits "essentiels" (AGE): ils ne peuvent pas être fabriqués par notre organisme [1]. Le précurseur est l'acide α-linolénique (ALA) qui doit être apporté en quantité suffisante dans l'alimentation. Or, actuellement, nous consommons trop d'oméga-6 liés à notre agriculture moderne (animaux nourris au soja et au maïs) et nous ne mangeons pas assez d'oméga-3 d'origine végétale et marine, qui ont des propriétés anti-inflammatoires (AI) remarquables.

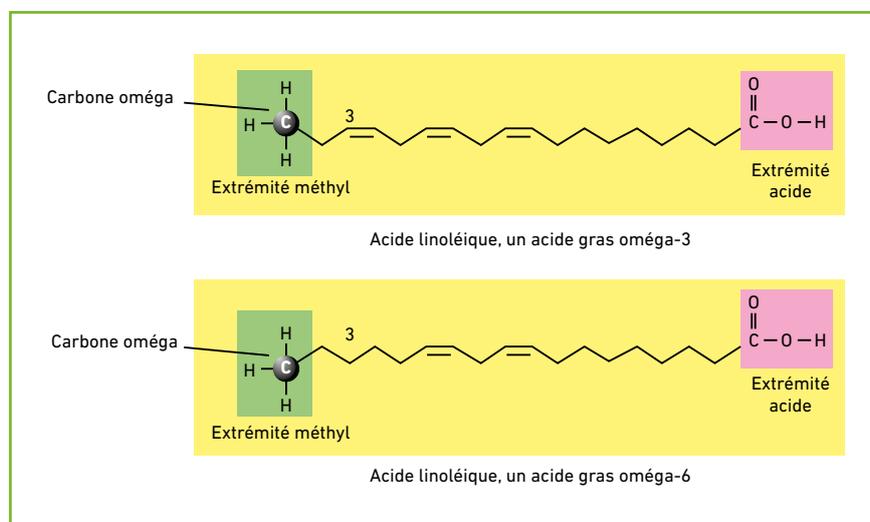


Fig. 1 : Nomenclature des AGPI oméga-3 et oméga-6.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Les dérivés sont :

- l'acide eicosapentaénoïque (EPA) : 5 doubles liaisons ;
- l'acide docosahexaénoïque (DHA) : 6 doubles liaisons (huile de poissons des mers froides).

>>> **La série oméga-6** (huile de tournesol, maïs, carthame) :

Le chef de file est l'acide linoléique (LA) avec 2 doubles liaisons (C = C) dont la 1^{re} est située sur le 6^e C (**fig. 1**). Nomenclature : 18:2 ω 6. 18 est le nombre de C, 2 le nombre de doubles liaisons, ω -6 la position de la 1^{re} double liaison. Le dérivé est l'acide arachidonique (AA).

2. Configuration spatiale des AG : notion de stéréo-isomérisie cis et trans

L'isomérisie est la configuration géométrique spatiale de la molécule. Les atomes d'hydrogène (H) sont situés ;

- soit du même côté de la double liaison C = C : c'est l'isomérisie *cis*- ("ensemble" en latin) ;
- soit de part et d'autre ; c'est l'isomérisie *trans*- ("à travers").

Cis donne une angulation de 120° à l'AG. Plus le nombre de doubles liaisons augmente, plus l'AG sera courbé. C'est le cas des oméga-3, ce qui aug-

mente la fluidité membranaire et donc la fonctionnalité (**fig. 2**).

A contrario, une configuration *trans* ou un AG saturé donnera un AG rectiligne, donc moins fluide, avec des conséquences néfastes sur la santé (**fig. 3**).

3. Les membranes cellulaires

>>> Composition

Elles sont formées de :

- lipides : phospholipides (PL) avec un AG saturé + un AGPI, glycolipides et cholestérol ;
- protéines, enchâssées dans cette bicouche PL. Elles auront des fonctions de récepteurs, de transporteurs (à type de canaux), d'enzymes ou de transmission de messages hormonaux ;
- glucides : glycoprotéines et glycolipides.

>>> Fluidité membranaire

Celle-ci dépendra de :

- la température ;
- du pourcentage de cholestérol au sein de la membrane (ni trop, ni trop peu) ;
- et surtout de la proportion et de la nature des AG. Les AGPI oméga-3 à LC conféreront à la membrane leur capacité de déformabilité et amélioreront la fonctionnalité des protéines transmembranaires.

Métabolisme

1. Les voies enzymatiques de synthèse (**fig. 4**)

La synthèse des AGPI est possible grâce aux désaturases (enzymes qui créent des doubles liaisons en enlevant des atomes H). Les plantes et les animaux ne possèdent pas les mêmes capacités de désaturation : c'est la notion d'AGE indispensables.

Les 2 séries utilisent les mêmes enzymes. Il n'y a pas de possibilité de passage d'une série à l'autre : elles se trouvent en compétition, la balance étant en faveur de la voie métabolique dont le précurseur est le plus biodisponible. Un excès du précurseur LA favorisera la synthèse des AGPI oméga-6 tels que l'AA au détriment des dérivés oméga-3 EPA et DHA.

Le rapport idéal oméga-6/oméga-3 doit être de 3, or il est de 10 voire 40 actuellement en France, ce qui donne un environnement très pro-inflammatoire ! Cependant, un apport augmenté en ALA oméga-3 augmentera la production de médiateurs anti-inflammatoires, car ce seront des substrats plus favorables pour ces enzymes que les oméga-6. En sachant que c'est plus précisément l'apport en DHA qui sera le plus efficace pour augmenter le taux de DHA corporel [3].

2. Fonctionnalité des enzymes

De nombreux facteurs limitent la fonctionnalité de la Δ 6-désaturase hépatique. Cette enzyme a besoin de nutriments comme cofacteurs pour optimiser son activité (magnésium, zinc, vitamines B3, B6, B8, A, C et E).

Son activité est diminuée par trop d'AG *trans*, l'alcool, l'insuline (excès ou défaut), le diabète, l'hyperthyroïdie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes, mais aussi par les infections virales ou une candidose digestive. Elle est aussi diminuée chez l'enfant de moins de 18 mois et chez les seniors (**fig. 4**).

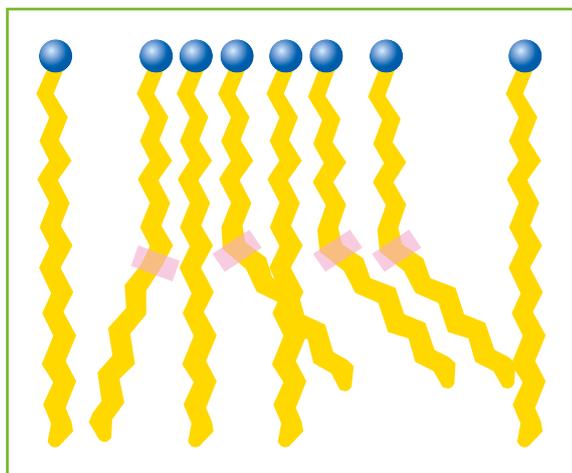


Fig. 2 : AG insaturé courbé.

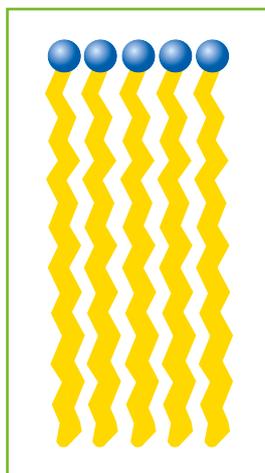


Fig. 3 : AG saturé rectiligne.

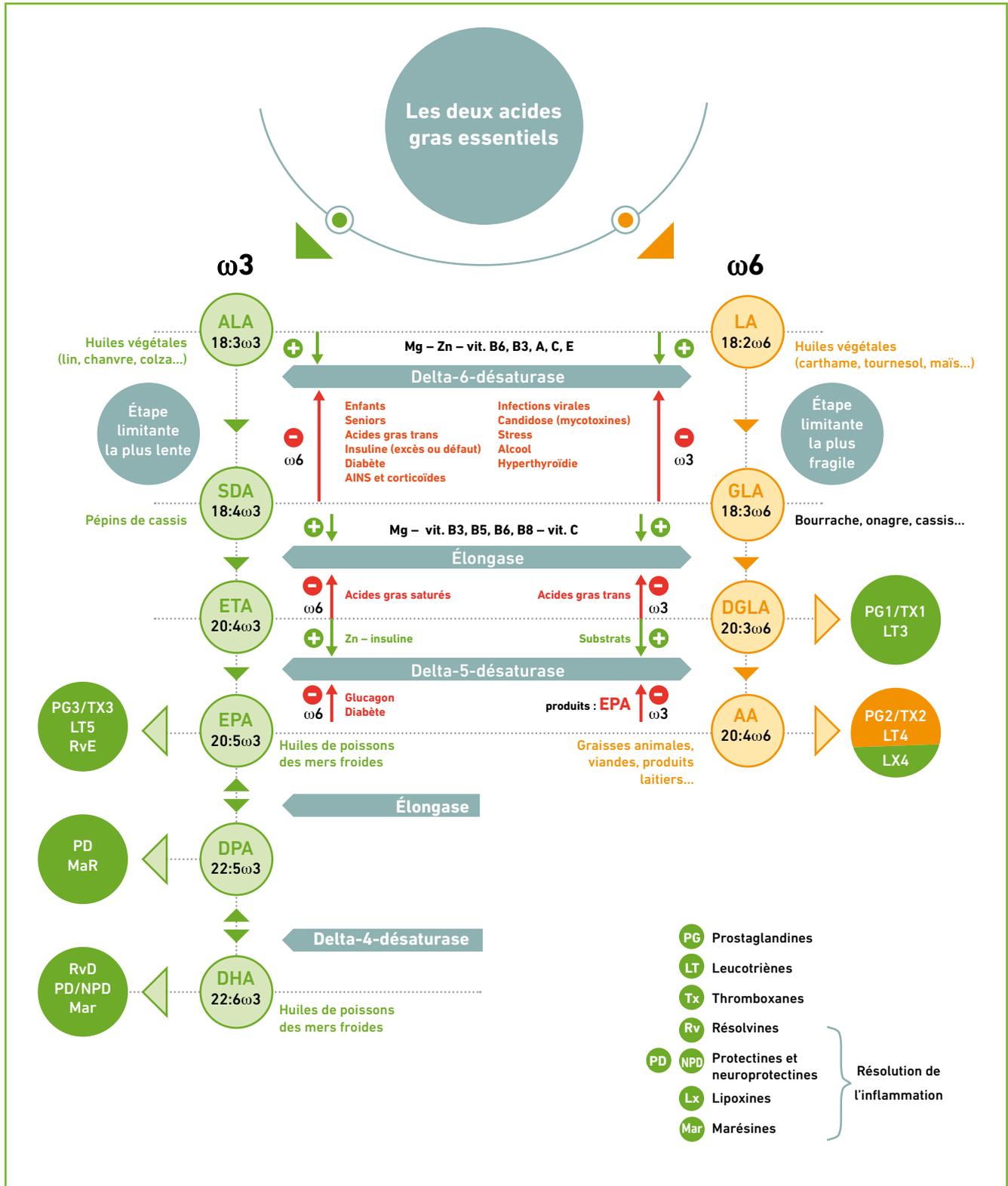


Fig. 4: Voies enzymatiques de synthèse des acides gras oméga-3 et oméga-6 (avec l'autorisation du laboratoire Bionutrics).

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Modulateurs de l'inflammation, rôle des précurseurs des eicosanoïdes

Lorsqu'une cellule détecte un signal inflammatoire de danger (antigène, cytokine) au moyen d'un récepteur membranaire *toll-like récepteur* (TLR), une cascade de kinases intracellulaires est activée, puis une libération du NF-κB (*Nuclear factor-kappa β*) est effectuée, facteur transcriptionnel des protéines de l'inflammation. La phospholipase A2 activée libérera les AGPI des PL membranaires (fig. 5). C'est le rapport (AA) ω-6/EPA ω-3 qui déterminera l'intensité de la réponse pro, normo ou anti-inflammatoire, car ils ont des effets antagonistes. Les médiateurs lipidiques de l'inflammation sont synthétisés à partir des AG allongés – acide dihomo-γ-linolénique (DGLA), AA oméga-6 – ainsi que de l'EPA/DHA oméga-3.

Ils sont nommés eicosanoïdes (avec 20 atomes de C : *eikosi* en grec = 20). Ils sont impliqués dans la modulation de l'intensité et la durée des réponses

inflammatoires. Les principaux sont les thromboxanes (TX), les prostaglandines (PG) et les leucotriènes (LT) (fig. 5).

Selon l'AGPI-LC, on obtiendra 3 familles d'eicosanoïdes :

- >>> La série oméga-6 (AA), suite à l'action des cyclo-oxygénases (COX), donnera des :
 - PG de la série 2 (PGE2, PGI2) dont les effets délétères sont connus : elles stimulent la prolifération cellulaire, la différenciation adipocytaire, freinent le processus apoptotique et favorisent le processus tumoral ;
 - thromboxanes A2 (TXA2) avec un effet pro-agrégant plaquettaire, vasoconstricteur, pro-inflammatoire, pro-allergisant et obésogène.

Et suite à l'action des lipoxygénases (LOX), on obtiendra des médiateurs lipidiques hautement pro-inflammatoires : les leucotriènes de la série 4 (LT4).

>>> Quant au DGLA, il donnera des PG1 et LT3 moins inflammatoires (anti-

inflammatoires, antiagrégants plaquet-taires, myorelaxant des muscles lisses).

>>> La série oméga-3 (EPA-DHA) donnera des PG3 de la série 3 et des LT5 de la série 5 nettement moins inflammatoires.

EPA et DHA donneront par la suite les résolvines, les protectines et les marésines, véritables médiateurs de la résolution de l'inflammation, qui bloqueront le phénomène inflammatoire pour aboutir à la cicatrisation et à la guérison, tout en empêchant le stade de fibrose cicatricielle (fig. 4). D'où l'importance fondamentale des oméga-3 par rapport aux oméga-6 : tout est une question d'équilibre entre ces 2 voies métaboliques. Un excès d'oméga-6 favorisera la synthèse d'AA avec des médiateurs pro-inflammatoires. À l'inverse, un apport suffisant d'oméga-3 marins bloquera la synthèse des dérivés oméga-6. Par ailleurs, EPA/DHA inhibent la production des cytokines pro-inflammatoires de l'immunité innée : IL6 et IL8 [3].

Comment évaluer le statut des acides gras ?

La composition des PL de nos membranes cellulaires reflète notre alimentation. Ainsi, il existe un examen de biologie fonctionnelle qui nous renseigne sur la répartition qualitative et quantitative des différents types d'AG dans la membrane du globule rouge (GR) et l'état des voies métaboliques qui assurent leur transformation. C'est le statut en AG qui repose sur le profil des AG érythrocytaires (fig. 6). La concentration en AG dépend des apports alimentaires, de la digestion, de l'absorption et du métabolisme hépatique de ces AG. Le GR ayant une demi-vie de 120 jours, ce statut sera le reflet de la consommation des AG des 3-4 derniers mois. En cas de carences en oméga-3, on recommandera une diète méditerranéenne avec une consommation accrue de petits poissons gras (2-3 fois/semaine) et une supplémentation en EPA/DHA (2 g/j à base

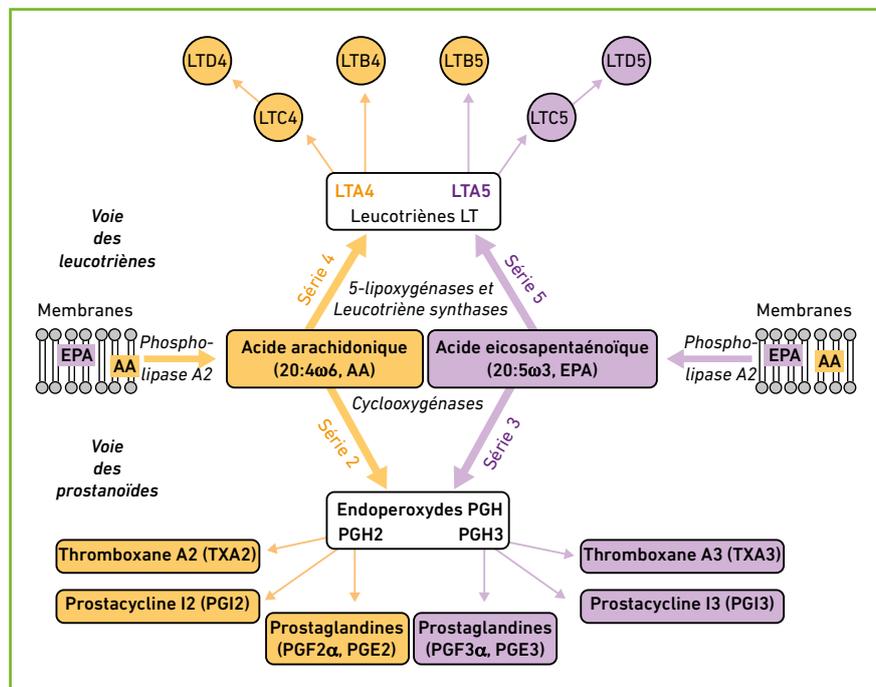


Fig. 5 : Synthèse des eicosanoïdes.

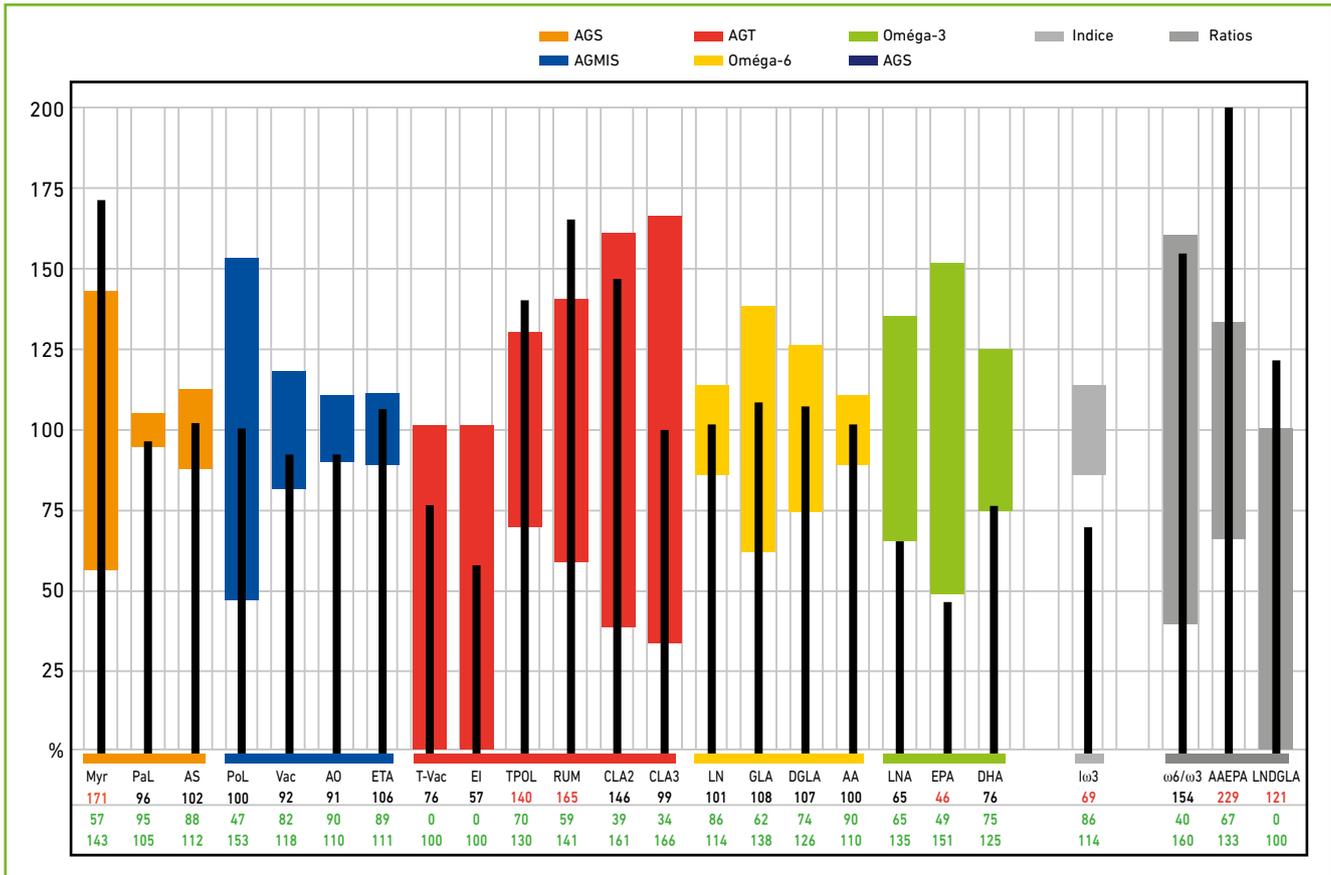


Fig. 6 : Profil des AG érythrocytaires dans le cas d'une rosacée. Carence grave en oméga-3 (rectangles verts). Rapport AA/EPA maximum témoignant d'une inflammation systémique de bas grade.

d'huile de poissons des mers froides) pendant au moins 6 mois.

>>> Les oméga-3 : LNA, EPA, DHA (fig. 6) (rectangle vert)

Dans cet exemple, il existe une carence en oméga-3 : la patiente ne consommait pas d'huile de colza, de lin, de noix, de poissons gras ni d'oléagineux.

>>> L'index oméga-3 (rectangle gris)

Il est exprimé en pourcentage du taux EPA + DHA sur les AG totaux. Il constitue un index d'équilibre alimentaire d'efficacité physiologique et de prévention. Un index oméga-3 idéal se situe entre 8 et 10 % pour un effet cardio-protecteur maximal [4]. Dans cet exemple, il est beaucoup trop bas.

>>> Le rapport AA/EPA est un index pro-inflammatoire (rectangle gris)

Il reflète l'équilibre entre les eicosanoïdes dérivés de l'AA (plus inflammatoires) et ceux dérivés de l'EPA (moins inflammatoires). Il donne donc une indication sur les conditions pro- ou anti-inflammatoires de l'individu. Dans cet exemple, il est très élevé : la patiente avait une rosacée et un diabète de type 2 insulino-dépendant (fig. 6). Il est le révélateur d'une inflammation systémique de bas grade.

>>> Le rapport LN/DGLA reflète l'activité de la Δ6-désaturase (rectangle gris)

Ce rapport traduit l'activité de la Δ6 et de la Δ5-désaturase pour lesquelles il existe des polymorphismes génétiques en plus

des facteurs limitants décrits plus haut. Il est un peu élevé dans cet exemple. La conversion de l'acide linoléique en DGLA ne se fait pas correctement.

■ Rôles biologiques des AGPI

Ce sont des micronutriments de la communication cellulaire : ils sont à la fois des éléments structuraux pour les propriétés physiques de la membrane mais aussi des éléments fonctionnels en tant que second messager de la cellule, messager pro- ou anti-inflammatoire et ligand des récepteurs nucléaires.

1. Production d'énergie

Les triglycérides, composés d'AG, sont une réserve énergétique du tissu adipeux

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

et sont facilement mobilisables : leur dégradation, activée par la β -oxydation dans la mitochondrie, fournit l'acétyl-CoA dans la chaîne respiratoire pour la production d'ATP et donne 9 kcal/g.

2. Physiologie cutanée

Ils améliorent le vieillissement cutané en augmentant l'élasticité dermique. Ils optimisent la fonction de barrière de la peau et diminuent l'inflammation cutanée.

3. Structurels

Les AGE représentent 50 % des PL membranaires et forment avec le cholestérol le squelette des membranes. Un taux de cholestérol suffisant est requis pour créer de l'espace entre les PL et augmenter la fluidité membranaire.

4. Fonctionnels

Ils sont essentiels pour la reproduction et l'embryogénèse, la peau, le système nerveux et la rétine. Le DHA est le constituant majeur du cerveau [1, 2].

5. Métabolisme lipidique : fonction régulatrice par l'épigénétique

Les AGPI et les eicosanoïdes sont des ligands pour des facteurs de transcription nucléaire : les *Peroxisome proliferator activated receptors* (PPARs). Ils modulent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique.

6. Ce sont des cobiotiques

Les oméga-3 influencent la composition du microbiote intestinal avec une action anti-inflammatoire en diminuant l'endotoxémie métabolique liée aux lipopolysaccharides des bacilles Gram- (LPS).

■ Conclusion

Ces rappels biochimiques et physiologiques nous aident à comprendre l'intérêt d'un apport équilibré en AGPI et d'une évaluation du statut en AG permettant une prise en charge individuelle efficace. Mais de nombreux facteurs conditionnent la fonctionnalité de ces AG :

- un apport suffisant d'oméga-3 à LC, végétaux et marins, avec peu d'AG trans et saturés ;
- un taux de cholestérol correct ;
- une digestion convenable des graisses (sels biliaires et lipase pancréatique) ;
- un foie en bon état avec les nutriments nécessaires pour optimiser l'activité de la $\Delta 6$ -désaturase ;
- un tube digestif sans hyperperméabilité intestinale et un microbiote eubiotique.

Dans les maladies de civilisation (diabète de type 2, obésité, HTA, neurodégénératives, cardiovasculaires, acné, psoriasis, eczéma...) liées à notre alimentation occidentale, c'est l'inflammation systémique de bas grade qui en est la cause principale. D'où l'intérêt gran-

dissant d'un apport important en huiles oméga-3 (colza, noix, lin, cameline) et en poissons gras 3 fois/semaine (anchois, sardines, harengs, maquereaux, saumon) tout au long de notre vie afin de rétablir un environnement nutritionnel normo-inflammatoire.

La partie 2 détaillera les pathologies liées à une carence en oméga-3, notamment les dermatoses inflammatoires, et l'importance de l'alimentation enrichie en oméga-3 ainsi qu'une supplémentation suffisante pour les traiter.

BIBLIOGRAPHIE

1. www.anses.fr : les lipides. Les acides gras oméga 3. Mars 2019.
2. LAVIALLE M, LAYÉ S. Acides gras polyinsaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations agronomiques*, 2010;10:1025-1042. www6.inra.fr (PDF en accès libre).
3. CALDER PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2010;2:355-374 (en accès libre).
4. HARRIS WS, VON SCHACKY C. The omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*, 2004;39:212-220.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.