

Effets et métabolismes spécifiques des acides gras ω 3

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 11, Numéro 1, 55-7, JANVIER/FÉVRIER 2004, Acides gras oméga 3 : aspects métaboliques

Auteur(s) : Michel LAGARDE. Evelyne VÉRICEL

UMR 585 INSERM / INSA de Lyon, 69621 Villeurbanne.

<michel.lagarde@insa-lyon.fr>

Summary : Omega 3 fatty acids are issued from linolenic acid (18:3 ω 3). Nutritional interest about ω 3 fatty acids has begun since the epidemiological studies of Dyerberg *et al.* have shown a relationship between consumption of marine fats and reduction of cardiovascular diseases. Long-chain ω 3 fatty acids, mainly eicosapentaenoic (20:5 ω 3 or EPA) and docosahexaenoic (22:6 ω 3 or DHA) acids, are considered to be the main bioactive components in marine sources. Other studies have confirmed that consumption of fish ou EPA\DHA supplements may reduce mortality in patients who have suffered from myocardial infarction. Beneficial effects of ω 3 fatty acids are also recognized in inflammatory disorders. The main mechanism involved for those effects is assumed to be the interference between long-chain ω 3 fatty acids and the arachidonic acid (AA) metabolism in blood and vascular cells. In those cells, AA may be released from membrane phospholipids by phospholipase A₂ and subsequently oxygenated into eicosanoids (overall called AA cascade). According to the cell, oxygenated products from AA include thromboxane (platelets), prostacyclin (endothelial cells) and leukotrienes (leukocytes). EPA and DHA can interfere with AA cascade by several ways to reduce the vascular risk. However, high intake of such fatty acids may increase lipid peroxidation and have deleterious effects, in particular in subjects suffering from oxidative stress, whereas law may exert "antioxidant" activity. We conclude that a moderate consumption of long-chain ω 3 fatty acids can protect against cardiovascular dysfunction.

Keywords : eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, arachidonic acid, inflammation, cardiovascular protection

ARTICLE

Les acides gras de la famille n-3 ou ω 3 sont tous issus de l'acide linoléique ou 18 :3 ω 3, acide gras indispensable chez les animaux, par une succession de désaturations et d'élongations alternées, à l'exception des dernières étapes conduisant à l'acide docosahexaénoïque (DHA) ou 22 :6 ω 3 (*figure 1*).

L'intérêt nutritionnel de ces acides gras, notamment de ceux à longues chaînes, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ou 20 :5 ω 3 et le DHA, est né des études épidémiologiques pionnières réalisées par l'équipe de J. Dyerberg [1-3] montrant clairement une relation entre la très faible fréquence des maladies cardiovasculaires chez les Esquimaux et leur grande consommation d'animaux marins. Ces observations ont été renforcées par les études japonaises reliant aussi la plus faible incidence des maladies cardiovasculaires au Japon, comparativement aux populations

occidentales, à leur consommation plus importante de poissons et animaux marins [4]. Dès le début de ces études, il a clairement été montré que les graisses d'origine marine, riches en EPA et DHA, sont responsables des effets observés. Ceci permet d'établir une relation inverse entre la survenue de ces maladies et la consommation de graisses d'origine marine comme ceci a été compilé par le groupe de Weber, notamment en montrant qu'au niveau des plaquettes sanguines l'augmentation de la concentration en EPA dans les phospholipides s'accroît en même temps que celle en acide arachidonique décroît lorsque la fréquence des désordres cardiovasculaires diminue [5]. Ces études épidémiologiques ont été confirmées dans les populations occidentales en distinguant des sous-populations plus ou moins consommatrices de graisses d'origine marine et après suppléments spécifiques. Ces études sont très nombreuses et quelques exemples peuvent en être donnés. Celle de prévention primaire par Kromhout *et al.* [6], correspondant à un suivi de 20 ans, a mis en évidence que la consommation d'au moins 30 g/jour de poisson diminue de 50 % la fréquence de la maladie des coronaires comparativement au reste de la population. L'étude de prévention secondaire par Burr *et al.* [7] a montré une diminution de 29 % de la mortalité chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde s'il leur était conseillé de consommer plus de poisson qu'à l'accoutumée (après un suivi de 2 ans). Plus récemment (1999), l'étude GISSI [8] a montré 15 % de réduction de la mortalité secondaire à un infarctus du myocarde dans le groupe ayant ingéré 800 mg/jour d'un mélange d'EPA et DHA (2 fois plus de DHA) sous forme d'esters éthyliques (suivi de 3 à 5 ans).

Dans le domaine de l'inflammation, les effets bénéfiques des acides gras $\omega 3$ sont tout autant admis, même si les travaux sont moins nombreux ; une revue récente [9] peut être utilement consultée à ce sujet. L'athérosclérose étant de plus en plus considérée comme une maladie inflammatoire, les effets bénéfiques des acides gras $\omega 3$ sur l'inflammation sont à mettre au crédit de la prévention cardiovasculaire. Il faut en plus citer des études très récentes montrant des effets anti-inflammatoires spécifiques du DHA, notamment au niveau cérébral. L'équipe de Serhan a montré coup sur coup l'oxygénation spécifique du DHA en triènes voire tétraènes conjugués et l'effet de certains de ces dérivés comme accélérateurs de la phase de résolution de l'inflammation ; ils ont été pour cela appelés résolvines [10, 11]. L'équipe de Bazan a par ailleurs montré que certains de ces triènes dérivés du DHA sont de puissants inhibiteurs de l'inflammation cérébrale induite par ischémie-reperfusion [12].

De nombreux effets observés en réponse à l'administration d'acides gras $\omega 3$ sont imputables à une interaction forte avec l'oxygénation spécifique de l'acide arachidonique (AA) en eicosanoïdes et/ou à leur oxygénation propre comme cela vient d'être évoqué pour l'oxygénation du DHA en dérivés triènes et tétraènes. La compréhension de l'effet des acides gras $\omega 3$ passe donc par la connaissance de ces différents métabolismes. Ceux-ci seront brièvement décrits ci-dessous. Dans de nombreuses cellules, notamment les cellules sanguines et vasculaires, l'AA est libéré des phospholipides membranaires, en particulier par une phospholipase A_2 (PLase A_2) dite cytosolique car telle est sa localisation avant d'être transloquée à la membrane en réponse à l'élévation du calcium cytosolique. La libération d'AA est généralement considérée comme l'étape limitante de l'activation AA dépendante, l'AA non estérifié étant immédiatement oxygéné spécifiquement par les oxygénases cellulaires ou réestérifié. L'oxygénation de l'AA non estérifié en dérivés bioactifs dépend de l'équipement enzymatique de la cellule activée. De très nombreuses cellules sont dotées de prostaglandine H synthase (PGH-S), constitutive et/ou inductible, produisant alors la PGH_2 qui sera isomérisée en divers prostanoides en fonction à nouveau de l'équipement enzymatique cellulaire.

Les plaquettes sanguines par exemple sont connues pour isomériser massivement la PGH₂ formée en thromboxane A₂ (TxA₂), un puissant inducteur d'agrégation plaquettaire et vasoconstricteur, grâce à la présence d'une thromboxane synthase. Les cellules endothéliales vasculaires possèdent une prostacycline synthase qui convertit la PGH₂ en prostacycline ou PGI₂, prostaglandine s'opposant aux effets du TxA₂ par ses effets anti-agrégant et vasodilatateur. Dans les leucocytes, l'oxygénation majoritaire de l'AA a lieu par la 5-lipoxygénase (5-LOX) qui produit des leucotriènes (LTs) comme le LTB₄ (dans les polynucléaires neutrophiles), puissant agent chimio-tactique, et les LTC₄ et LTD₄ (dans les polynucléaires éosinophiles), puissants broncho-constricteurs et accessoirement vasoconstricteurs [13, 14]. La *figure 2* schématise l'essentiel de cette cascade. EPA et DHA interfèrent de différentes façons avec ce qu'il est convenu d'appeler la cascade de l'AA comme résumée ci-dessus. En premier lieu et en réponse à un régime riche en triglycérides et/ou phospholipides contenant ces acides gras ω 3 à longues chaînes, ils s'accumulent dans les glycérophospholipides cellulaires en grande partie aux dépens de l'AA estérifié, ce qui contribue déjà à diminuer la disponibilité d'AA non estérifié lors de l'activation cellulaire impliquant une PLase A₂. En plus, EPA et DHA non estérifiés peuvent entrer en compétition avec l'AA lors de son oxygénation spécifique par la PGH-S et la 5-LOX, ce qui contribuera à diminuer la formation des eicosanoïdes issus de l'AA. Il est à noter que le DHA, qui ne possède pas la structure requise pour être substrat de ces 2 enzymes, en est en fait un puissant inhibiteur [15]. De manière intéressante, le DHA est oxygéné par la 12-LOX plaquettaire pour conduire à un dérivé hydroxylé inhibant l'action du TxA₂ [16]. Si l'on ajoute le fait que l'enrichissement des plaquettes en DHA diminue l'affinité du TxA₂ à son site récepteur [17], on peut considérer que cet acide gras inhibe à la fois la synthèse de TxA₂ et son action. L'EPA quant à lui est transformé en eicosanoïdes oxygénés analogues de ceux issus de l'AA mais ayant des activités différentes ou non. On peut citer par exemple la PGI₃, qui partage l'activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et vasodilatatrice de la PGI₂, mais le TxA₃ (d'ailleurs formé en faible quantité) qui est pratiquement dépourvu d'activité biologique ; il en résulte que l'enrichissement en EPA maintient l'activité « prostacycline » tout en diminuant fortement l'activité « thromboxane », ce qui est en faveur d'une diminution du risque thrombotique. De même, l'EPA est transformé en LTB₅ doté d'une activité environ 20 fois moins chimiotactique que le LTB₄, ce qui favorise l'effet anti-inflammatoire de l'EPA. L'ensemble de ces données sont en faveur d'un rôle potentiel protecteur fort des acides gras ω 3 à longues chaînes contre les maladies cardiovasculaires et inflammatoires [15].

L'utilisation massive de ces acides gras en nutrition n'est cependant pas sans danger puisque plusieurs travaux ont montré que de telles conditions favorisent la peroxydation lipidique [18-21]. Ce constat n'étonne pas si l'on considère la forte insaturation de ces molécules et le fait que le nombre d'hydroperoxydes possibles formés à partir d'acides gras polyinsaturés croît plus vite que le nombre de leur double liaisons ; il est de $2(n-1)$ avec n égal au nombre de double liaisons. Notre laboratoire s'est intéressé très tôt à cet aspect car il a obtenu des résultats montrant par exemple que les plaquettes de personnes âgées, hyperfonctionnelles par rapport à celles d'adultes jeunes, sont le siège d'un stress oxydant qui augmente la cascade de l'AA [22]. Nous avons donc considéré que l'ingestion par ces sujets d'EPA et DHA à des niveaux de plusieurs grammes par jour, comme il est souvent pratiqué dans d'autres populations, ne pourrait qu'empirer la situation au lieu de ralentir la cascade de l'AA. Nous avons donc pris le parti opposé de donner à ingérer des doses faibles d'EPA (100 mg/j) dans une première étude [23], puis de DHA et EPA (180 mg/j dans un rapport 5/1) dans une deuxième étude [24]. Dans ces deux études le stress oxydant des plaquettes a été diminué,

notamment les isomères α et β du tocophérol ont été significativement accrus, compensant presque la diminution observée comparativement aux plaquettes d'adultes jeunes. Ceci suggère que la consommation de faibles doses d'EPA et/ou DHA est capable de s'opposer à un stress oxydant et ainsi d'épargner la vitamine E. Dans un travail plus récent, nous avons enrichi des plaquettes *in vitro* avec des concentrations croissantes de DHA pour en étudier les effets sur l'état redox cellulaire [25]. Les concentrations de DHA étaient de 0,5 ; 5 et 50 μ M, représentant des rapports DHA sur albumine, utilisée comme véhicule, de respectivement 0,01 ; 0,1 et 1. Dans ces conditions, une peroxydation accrue significative a été observée avec la concentration la plus forte mais la peroxydation basale a été significativement diminuée avec la concentration la plus faible. Le mécanisme sous-tendant l'effet « antioxydant » du DHA n'est pas déterminé, mais il est intéressant de constater que lors de l'utilisation de la faible concentration de DHA, seule la sous-classe des plasmalogènes à éthanolamine (alkényl, acyl-glycérophosphoéthanolamine) était significativement enrichie alors que les autres phosphatidyléthanolamines et les phosphatidylcholines étaient aussi enrichies (même à des niveaux plus élevés que les plasmalogènes à éthanolamine) lors de l'utilisation de concentrations plus élevées de DHA. Une hypothèse de travail intéressante est que le pouvoir antioxydant des plasmalogènes à éthanolamine soit accru par leur enrichissement en DHA. On peut conclure de cet ensemble que les acides gras ω 3 à longues chaînes présentent des potentialités indéniables pour diminuer le risque vasculaire. Il est cependant important de souligner que leur ingestion par l'Homme à des doses de plusieurs grammes par jour peut conduire à des phénomènes peroxydatifs dommageables pouvant par ailleurs en contre carrer les effets bénéfiques attendus.

RÉFÉRENCES

1. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis ? *Lancet* 1978 ; 2 : 117-9.
2. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979 ; 2 : 433-5.
3. Dyerberg J, Bang HO. Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in Eskimos : the role of prostaglandin-3 family. *Haemostasis* 1979 ; 8 : 227-33.
4. Hirai A, Hamazaki T, Terano T, Nishikawa T, Tamura Y, Kamugai A, Jajiki J. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980 ; 2 : 1132-3.
5. Weber PC, Sellmayer A. Cardiovascular effects of N-3 fatty acids. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992 ; Spec No : 144-7.
6. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1205-9.
7. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction : diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989 ; 2 : 757-61.

8. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 447-55.
9. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001 ; 36 : 1007-24.
10. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins : a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002 ; 196 : 1025-37.
11. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 14677-87.
12. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, Tian XH, Gronert K, Musto A, Hardy M, Gimenez JM, Chiang N, Serhan CN, Bazan NG. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 43807-17.
13. Lagarde M. Metabolism of fatty acids by platelets and the functions of various metabolites in mediating platelet function. *Prog Lipid Res* 1988 ; 27 : 135-52.
14. Lagarde M, Gualde N, Rigaud M. Metabolic interactions between eicosanoids in blood and vascular cells. *Biochem J* 1989 ; 257 : 313-20.
15. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 549-57.
16. Croset M, Sala A, Folco G, Lagarde M. Inhibition by lipoxygenase products of TXA₂-like responses of platelets and vascular smooth muscle. 14-Hydroxy from 22 :6n-3 is more potent than 12-HETE. *Biochem Pharmacol* 1988 ; 37 : 1275-80.
17. Swann PG, Parent CA, Croset M, Fonlupt P, Lagarde M, Venton DL, Le Breton GC. Enrichment of platelet phospholipids with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inhibits thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor binding and function. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 21692-7.
18. Brown JE, Wahle KW. Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. *Clin Chim Acta* 1990 ; 193 : 147-56.
19. Hansen JB, Berge RK, Nordoy A, Bonna KH. Lipid peroxidation of isolated chylomicrons and oxidative status in plasma after intake of highly purified eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids. *Lipids* 1998 ; 33 : 1123-9.
20. Song JH, Fujimoto K, Miyazawa T. Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils. *J Nutr* 2000 ; 130 : 3028-33.
21. Song JH, Miyazawa T. Enhanced level of n-3 fatty acid in membrane phospholipids induces lipid peroxidation in rats fed dietary docosahexaenoic acid oil. *Atherosclerosis* 2001 ; 155 : 9-18.

- 22.** Véricel E, Croset M, Sedivy P, Courpron P, Dechavanne M, Lagarde M. Platelets and aging. I- Aggregation, arachidonate metabolism and antioxidant status. *Thromb Res* 1988 ; 49 : 331-42.
- 23.** Croset M, Véricel E, Rigaud M, Hanss M, Courpron P, Dechavanne M, Lagarde M. Functions and tocopherol content of blood platelets from elderly people after low intake of purified eicosapentaenoic acid. *Thromb Res* 1990 ; 57 : 1-12.
- 24.** Véricel E, Calzada C, Chapuy P, Lagarde M. The influence of low intake of n-3 fatty acids on platelets in elderly people. *Atherosclerosis* 1999 ; 147 : 187-92.
- 25.** Véricel E, Polette A, Bacot S, Calzada C, Lagarde M. Pro- and antioxidant activities of docosahexaenoic acid on human blood platelets. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 566-72.n

Illustrations

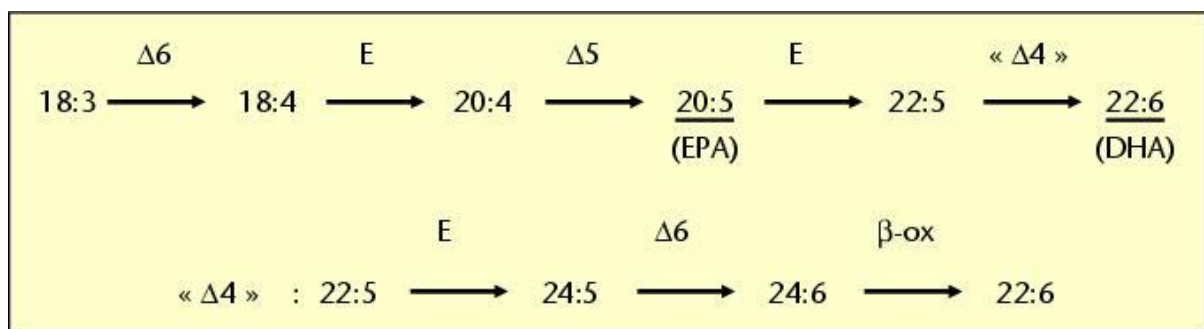


Figure 1. Schéma de la biogenèse des acides gras ω3 à longues chaînes à partir de l'acide α-linolénique (18 :3), indispensable chez les animaux.
 EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; Δ : désaturase ; E : élongase ; « Δ4 » : delta 4 désaturation comprenant l'élongation du 22 :5 en 24 :5, la désaturation de ce dernier en 24 :6 par la Δ4 désaturase et la β-oxydation peroxysomale du 24 :6 en DHA (voie de Sprecher).

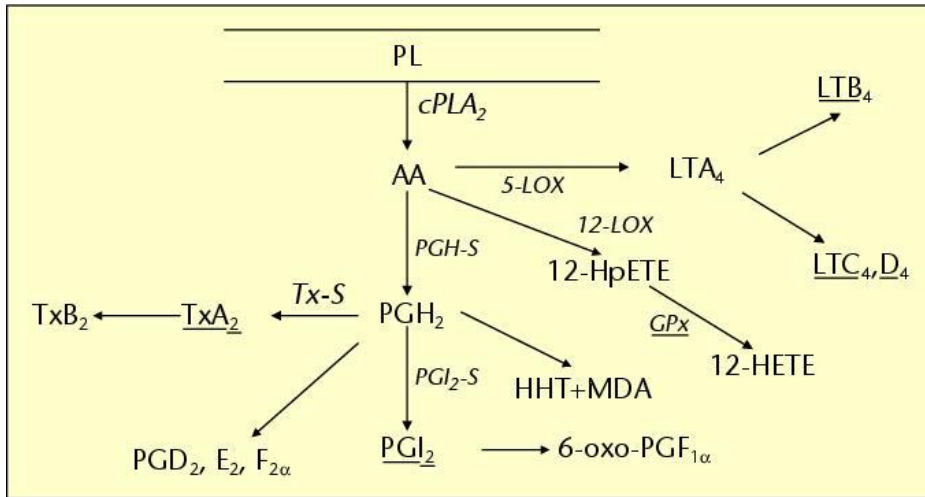


Figure 2. Résumé de la cascade de l'acide arachidonique (AA) dans une cellule hypothétique réunissant les capacités synthétiques de différentes cellules sanguines et vasculaires. PL : phospholipide ; PG : prostaglandine ; Tx : thromboxane ; HpETE : hydroperoxy-eicosatétraénoate ; HETE : hydroxy-eicosatétraénoate ; LT : leucotriène ; HHT : hydroxy-heptadécatriénoate ; MDA : dialdéhyde malonique ; cPLA₂ : phospholipase A₂ cytosolique ; -S : synthase ; LOX : lipoxygénase ; GPx : glutathion-peroxydase. Les composés soulignés sont puissamment bioactifs.