

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:

DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par : **NAFTI Ibtissam**

BEN CHETIOUI Hayat

Intitulé

Impact des oméga-3 et oméga-6 sur diverses pathologies

Soutenu devant le jury composé de :

Mrs HARRAR Abdelnacer	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Mme BISSET. S	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Mme GUESMIA. K	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examinatrice

Année universitaire : 2022 /2023

Remerciements

On remercie Dieu le tout-puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr BISSET sEGHIRA**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent aussi à **Mrs HARRAR ABDELNACER** d'avoir accepté de présider notre jury et **Mme GUESMIA. K** d'avoir examiné et évalué notre travail.

ملخص

حمض اللينوليك (LA) (n-6) وحمض ألفا لينولينيك (ALA) (n-3) من الأحماض الدهنية الأساسية (EFAs) حيث لا يمكن تصنيعها من قبل البشر. في جسم الإنسان، تؤدي هذه الأحماض الدهنية (AGs) إلى ظهور حمض الأراكيدونيك (ARA)، (n-6)، وحمض eicosapentaenoic (EPA)، (n-3)، وحمض الدوكوساهيكسانويك (DHA، n-3) الذي يلعب دوراً رئيسياً في التنظيم توازن الجسم. تعمل دهون الإشارات النشطة بيولوجياً محلياً والتي تسمى eicosanoids المشتقة من AGs هذه أيضاً على تنظيم عمليات الأيض المتنوعة. بشكل عام، يؤدي ARA إلى eicosanoids المؤيدة للالتهابات بينما يؤدي EPA وDHA إلى ظهور eicosanoids المضادة للالتهابات. وبالتالي، فإن الاستهلاك المرتفع نسبياً من n-3 يمكن أن يحمينا من الأمراض الالتهابية والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض المزمنة الأخرى. تلخص المراجعة الحالية المصادر الرئيسية، والمتناول، والاستهلاك العالمي لـ n-3 وn-6. كما تمت مناقشة عملية التمثيل الغذائي الخاصة بهم من أجل التخليق الحيوي للـ AGPIs وeicosanoids ودورها في التمثيل الغذائي للدماغ، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والسمنة، والسرطان، وصحة العظام.

الكلمات المفتاحية: أوميغا 3؛ أوميغا 6؛ الالتهابات؛ السمنة؛ سرطان؛ أمراض القلب والأوعية

الدموية.

Résumé

L'acide linoléique (LA) (n-6) et l'acide α -linoléique (ALA) (n-3) sont des acides gras essentiels (AGE) car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'homme. Dans le corps humain, ces acides gras (AG) donnent naissance à l'acide arachidonique (ARA, n-6), à l'acide eicosapentaénoïque (EPA, n-3) et à l'acide docosahexaénoïque (DHA, n-3) qui jouent un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie corporelle. Les lipides de signalisation bioactifs à action locale, appelés eicosanoïdes, dérivés de ces AG régulent également divers processus homéostatiques. En général, l'ARA produit des eicosanoïdes pro-inflammatoires, tandis que l'EPA et le DHA produisent des eicosanoïdes anti-inflammatoires. Ainsi, une consommation proportionnellement plus élevée d'AGPI n-3 peut nous protéger contre les maladies inflammatoires, le cancer, les maladies cardiovasculaires et d'autres maladies chroniques. La présente étude résume les principales sources, l'apport et la consommation mondiale d'AGPI n-3 et n-6. Leur métabolisme pour biosynthétiser les AGPI à longue chaîne et les eicosanoïdes, ainsi que leur rôle dans le métabolisme cérébral, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le cancer et la santé osseuse sont également abordés.

Mots clés : oméga-3 ; oméga-6 ; inflammation ; cancer ; les maladies cardiovasculaires ; obésité.

Abstract

Linoleic acid (LA) (n-6) and α -linolenic acid (ALA) (n-3) are essential fatty acids (EFAs) as they cannot be synthesized by humans. In the human body, these fatty acids (FAs) give rise to arachidonic acid (ARA, n-6), eicosapentaenoic acid (EPA, n-3), and docosahexaenoic acid (DHA, n-3) that play key roles in regulating body homeostasis. Locally acting bioactive signaling lipids called eicosanoids derived from these FAs also regulate diverse homeostatic processes. In general, ARA gives rise to pro-inflammatory eicosanoids whereas EPA and DHA give rise to anti-inflammatory eicosanoids. Thus, a proportionally higher consumption of n-3 PUFAs can protect us against inflammatory diseases, cancer, cardiovascular diseases, and other chronic diseases. The present review summarizes major sources, intake, and global consumption of n-3 and n-6 PUFAs. Their metabolism to biosynthesize long-chain PUFAs and eicosanoids and their roles in brain metabolism, cardiovascular disease, obesity, cancer, and bone health are also discussed.

Keywords: omega-3; omega-6; Inflammatory; Cancer; cardiovascular disease; obesity.

Sommaire

Liste des abréviations	vii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux.....	x
Introduction.....	1
Chapitre I. Généralité sur les acides gras.....	2
I.1. Définition	2
I.2. Rôle des acides gras dans l'organisme	2
I.2.1. Source d'énergie	2
I.2.2. Composés essentiels des membranes	4
I.2.3. Rôle dans la signalisation et la régulation de la transcription	5
I.3. Différentes catégories d'acide gras	7
I.3.1. Acides gras saturés (AGS).....	8
I.3.2. Acides gras insaturés (AGI)	8
Chapitre II. Présentation des oméga 3 et oméga 6	12
II.1. Définition	12
II.2. Aspect biochimique général des AGPI n-3 et n-6	12
II.3. Sources des oméga-3 et oméga-6.....	15
II.4. Métabolisme des AGPI.....	18
II.5. Rapport AGE/AGPI oméga-6/oméga-3.....	20
II.5.1. Déséquilibre d'apport alimentaire en oméga 6 et oméga 3	23
Chapitre III. Action des ω-3 et ω-6 sur la santé humaine	25
III.1. Inflammation	25
III.1.1. Interaction entre les AGPI ω -6 et ω -3 et impact sur l'inflammation.....	26
III.1.2. Polyarthrite rhumatoïde (PR).....	27
III.1.3. Maladies graves et septicémie	28
III.1.4. Maladies inflammatoires de l'intestin	29

III.2.	Obésité.....	30
III.3.	Diabète	31
III.4.	Les maladies cardiovasculaires (MCV)	32
III.4.1.	Thérapie antiplaquettaire dans les MCV.....	34
III.4.2.	Acides gras ω -3 et fonction plaquettaire.....	35
III.4.3.	Acides gras ω -6 et fonction plaquettaire.....	36
III.4.4.	Effets sur lipoprotéines	38
III.5.	Maladies neuropsychiatriques	40
III.5.1.	Alzheimer.....	40
III.5.2.	Dépression.....	41
III.6.	La stéato-hépatite non alcoolique.....	42
III.6.1.	PPAR α et γ	42
III.6.2.	Les AGPI et SHNA.....	42
III.7.	Bronchopneumopathie chronique obstructive.....	43
III.8.	Cutané.....	43
III.9.	Cancer.....	44
III.10.	Pertinence des AGPI pour le COVID-19	46
	Conclusion.....	48
	Références bibliographiques.....	49

Liste des abréviations

12-HETE : acide 12-(S)-hydroxyeicosatétraénoïque.

AA : arachidonique acide.

AG : acides gras.

AGCL : acides gras à chaîne longue.

AGE : acides gras essentiels.

AGI : Acides gras insaturés.

AGL : acide gamma-linolénique.

AGMI : acides gras monoinsaturés.

AGPI : acides gras polyinsaturés.

AGPI-CC : acides gras polyinsaturés à chaîne courte.

AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à longue chaîne.

AGS : acides gras saturés.

AL : acide linoléique.

ALA : acide α -linoléique.

ApoE : apolipoprotéine.

C18 :1t et C18 :2t : acide gras trans.

COX : oxydation des glucides.

CU : colite ulcéreuse.

CYP : cytochrome P450.

DA : dermatite atopique.

DGLA : l'acide dihomo- γ -linoléique.

DHA : acide docosahexaénoïque.

DT2 : diabète de type 2.

EDP-EA : époxydocosapentaénoic acid-ethanolamide.

EEQ-EA : époxyeicosatétraénoïque acid-ethanolamide.

EET : acide époxyeicosatriénoïque.

EIF2 α : facteur d'initiation eucaryote 2.

EPA : acide eicosapentaénoïque.

GSH : glutathion.

GSSG : recyclage du disulfure glutathion.

HNF-4 : le facteur nucléaire hépatique 4.

IA : ilots de Langerhans.

IF2 α : Facteur d'initiation de la traduction.

LOX : oxydation des lipides.

Lp(a) : La lipoprotéine (a).

LPC : lysophosphatidylcholine.

LPS : lipopolysaccharide.

LT : leucotriène.

NO : oxyde nitrique.

NOD : diabétiques non obèses.

OA : acide oleique.

PG : prostaglandins.

PPAR : récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes.

SA : acide stéarique.

SI : sensibilité à l'insuline.

SNP: single nucleotide polymorphism.

TX: thromboxane.

Liste des figures

Figure 1. Schéma d'un chylomicron, une particule lipoprotéique qui transporte les lipides alimentaires de l'intestin jusqu'au cerveau.....	3
Figure 2. Configurations tridimensionnelles des acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés.....	5
Figure 3. Encombrement des différents types d'acides gras au sein des AGPI phospholipides membranaires.....	5
Figure 4. Effets de l'activation de PPAR α sur les gènes-clés du métabolisme.....	7
Figure 5. La structure générale des acides gras.....	8
Figure 6. Exemple des structures d'acides gras saturé (acide palmitique).....	8
Figure 7. Exemple de structure d'acide gras insaturé.....	9
Figure 8. Exemple des structures d'acides gras : monoinsaturé (acide oléique)	9
Figure 9. Exemple des structures d'acides gras : polyinsaturé (acide linoléique)	10
Figure 10. Structures des principaux acides gras présents dans les filières végétales et animales	11
Figure 11. Formules structurales des acides gras ω -3 (a-linoléique) et 6 (linoléique).....	12
Figure 12. Les AGPI n-3 et n-6 les plus importants sur le plan nutritionnel et leur structure chimique	13
Figure 13. Structures des TAG et des phospholipides liés à l'EPA/DHA	18
Figure 14. Présentation schématique de la voie des AGPI.....	19
Figure 15. Conséquences d'un apport alimentaire déséquilibré en oméga 6/oméga 3 sur la biosynthèse des AGPI à longue chaîne.....	22
Figure 16. Apport alimentaire en oméga 6 et oméga 3 et synthèse des principaux médiateurs oxygénés	24
Figure 17. Schéma simplifié de l'inflammation	26
Figure 18: Rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose.....	34
Figure 19. Régulation de la fonction plaquettaire et de la thrombose par les AGPI ω -3 et ω -6	38

Liste des tableaux

Tableau 1. Liste des AGPI n-3 et n-6 les plus courants	14
Tableau 2. Teneur en acides gras n-3 et n-6 certains aliments d'origine végétale et animale.	16

Introduction

Introduction

Les acides gras (AG) sont les principaux constituants des huiles et des graisses estérifiées en glycérol. De nombreux acides gras sont connus, mais seulement 20 ou moins sont quantités significatives dans les huiles et les graisses d'importance commerciale. Les acides gras les plus courants sont ceux dont la chaîne carbonée est en C16 et C18. Le groupe carboxyle et les doubles liaisons sont les sites les plus réactifs dans les acides gras, les méthylènes voisins sont activés, ce qui augmente leur réactivité (Scrimgeour et Bailey, 2005).

Les acides gras essentiels (AGE) peuvent être décrits par la définition classique, qui définit les acides gras qui sont nécessaires au bon fonctionnement des cellules et qui ne sont pas synthétisés par l'organisme et qui, par conséquent, doivent être apportés par l'alimentation. Selon cette définition, il n'existe que deux AGE : l'acide linoléique (LA, C18 :2, ω -6) et l'acide alpha-linolénique (ALA, C18 :3, ω -3). Ainsi, l'AL, l'acide gamma-linolénique (AGL, C18 :3, ω -6) et l'acide arachidonique (AA, C20 :4, ω -6) peuvent être considérés comme des AGE de la famille ω -6 (Hassam et *al.*, 1977).

Les plantes et quelques espèces marines telles que les moules, les huîtres, les crevettes et les poissons, contiennent des acides gras polyinsaturés oméga (AGPI- ω) et sont appelés AGPI à longue chaîne (Friedman et Moe, 2006). Ils sont également présents dans une large gamme de produits végétaux. Les acides gras ω -3, contrairement aux acides gras saturés, ont divers effets bénéfiques sur la santé et sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Rennie et *al.*, 2003) et des maladies coronariennes (Freeman, 2000). Les AGPI ω -3 bioactifs sont efficaces contre divers cancers et également contre d'autres troubles cliniques tels que l'arthrite rhumatoïde, l'œdème, les maladies cardiovasculaires.

Dans ce manuscrit, nous avons étudié théoriquement le thème « Impact des oméga-3 et oméga-6 sur diverses pathologies », cette synthèse bibliographique est divisée en trois parties :

- Dans le premier chapitre, nous avons réalisé une étude bibliographique sur les acides gras en générales.
- Le deuxième chapitre est une présentation des acides gras essentiels oméga-3 et oméga-6.
- Et à la fin, dans le troisième chapitre nous avons réalisé une synthèse bibliographique sur l'effet des oméga-3 et oméga-6 sur la santé humaine.

Chapitre I :

Généralité sur les acides gras

Chapitre I. Généralité sur les acides gras

I.1. Définition

Les lipides constituent un vaste groupe de composés chimiquement hétérogènes. La majorité d'entre eux ont des acides gras (AG) dans leur structure, ce qui fait de ces composés des outils appropriés pour examiner les processus qui se déroulent du niveau cellulaire au niveau macroscopique de l'organisation (Carvalho et Caramujo, 2018). Parmi les multiples rôles des AG, ils ont des fonctions structurelles en tant que constituants des phospholipides qui sont les "blocs de construction" des membranes cellulaires ; en tant que partie des lipides neutres, les AG servent de matériaux de stockage dans les cellules ; et les dérivés des AG sont impliqués dans la signalisation cellulaire (Tvrzicka et *al.*, 2011). Les apports quantitatifs en acides gras, sous forme de lipides, mais aussi l'équilibre entre les classes et familles d'acides gras, font l'objet de recommandations d'apports nutritionnels (Hermier, 2010). Ces recommandations visent à couvrir les besoins physiologiques, mais aussi de plus en plus, la prévention de certaines maladies. Chez l'homme, tous les acides gras ne peuvent être produits de manière endogène en raison de l'absence de certaines désaturases. Ainsi, certains acides gras dits essentiels (linoléique, alpha-linolénique) doivent être apportés par l'alimentation (Carvalho et Caramujo, 2018).

I.2. Rôle des acides gras dans l'organisme

En raison de l'importance des acides gras en général, et des AGPI en particulier n-3, sur la physiopathologie et/ou la prévention de certaines maladies, il est important de rappeler les mécanismes par lesquels les acides gras en général, et les AGPI en particulier, peuvent exercer leurs effets sur l'organisme (Hermier, 2010).

I.2.1. Source d'énergie

Les graisses en tant que sources de carburant proviennent de trois sources : l'alimentation, les dépôts de stockage et l'exportation d'un organe à l'autre. Les triglycérides provenant de l'alimentation entérale sont émulsifiés par les sels biliaires pour former des micelles dans l'intestin. Les lipases pancréatiques scindent les triacylglycérols en acides gras libres et en 2-monoacylglycérols. Ceux-ci sont incorporés dans les micelles, avec le cholestérol non estérifié et les vitamines liposolubles (A, D, E et K). Ces composants sont plus petits et peuvent donc diffuser à travers l'épithélium intestinal, où ils sont réassemblés en triacylglycérols et incorporés dans des molécules de lipoprotéines appelées chylomicrons (figure 1). Les chylomicrons entrent dans le système lymphatique, puis dans le sang, et sont finalement transportés vers les muscles et le tissu adipeux. La lipoprotéine lipase endothéliale

digère les triglycérides contenus dans les chylomicrons en acides gras et en glycérol, qui peuvent être absorbés dans la cellule et soit oxydés pour produire de l'énergie, soit stockés sous forme de triacylglycérols (Brian et *al.*, 2012).

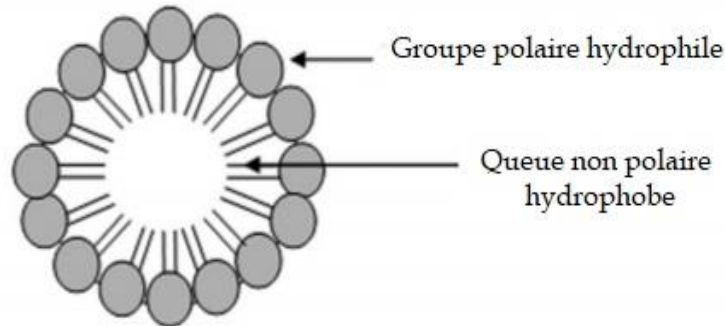


Figure 1. Schéma d'un chylomicron, une particule lipoprotéique qui transporte les lipides alimentaires de l'intestin jusqu'au cerveau. (Brian et *al.*, 2012).

Les hormones gastro-intestinales (par exemple, l'épinéphrine et le glucagon) signalent le besoin d'énergie métabolique et la mobilisation des graisses à partir des réserves intracellulaires. Une fois mobilisés, les acides gras sont transportés vers les tissus, où ils subissent une dégradation sous forme de β -oxydation. Les acides gras à longue chaîne doivent subir un processus en trois étapes médiées par la carnitine pour passer du cytosol à la mitochondrie où se produit la β -oxydation. Au cours de ce processus, les unités de 2 carbones de l'acétyl-CoA sont successivement retirées de l'extrémité carboxyle de la chaîne d'acide gras. Cette dégradation se produit en 4 étapes : déshydrogénation pour introduire une double liaison, hydratation pour introduire de l'oxygène, déshydrogénation de l'alcool en cétone et clivage par le coenzyme A. L'acétyl-CoA entre ensuite dans le cycle de l'acide citrique dans la matrice mitochondriale, où il est oxydé en eau et en dioxyde de carbone. Les électrons extraits des acides gras entrent dans la chaîne de transport d'électrons pour générer de l'énergie, ou adénosine triphosphate (ATP). Le rendement oxydatif de 1 g d'acide gras est de 9 kilocalories (kcal), contre 4 kcal pour les protéines ou les glucides. Les acides gras ont un rendement énergétique plus élevé en raison de leur forme réduite et presque anhydre (Brian et *al.*, 2012).

La synthèse des acides gras est la plus active dans le foie et la glande mammaire en lactation. Le malonyl-CoA est le donneur des unités de 2 carbones, et la formation du malonyl-CoA par la carboxylation de l'acétyl-CoA est l'étape limitant la vitesse de la synthèse des acides gras. Les acides gras sont synthétisés par étapes, avec l'ajout séquentiel d'unités de 2 carbones. La synthase des acides gras catalyse un cycle en 7 étapes pour ajouter des unités de 2 carbones

à la chaîne d'acides gras en croissance jusqu'à ce que le palmitate, C16 :0, soit typiquement produit. Le palmitate peut être allongé pour former d'autres acides gras à longue chaîne ou désaturé pour former des AGMI (Brian et *al.*, 2012).

Les AGPI exercent des effets puissants sur les gènes qui régulent le métabolisme des acides gras. L'effet net de cette influence est de déplacer le métabolisme vers l'oxydation des acides gras et de l'éloigner de la lipogenèse de novo et du stockage des lipides. Les AGPI régulent au moins 4 familles de facteurs de transcription qui influencent la synthèse et l'oxydation des acides gras, ainsi que le métabolisme du cholestérol et des acides biliaires : les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR ; α , β et γ), les récepteurs X du foie (LXRs ; α et β), le facteur nucléaire hépatique 4 (HNF-4) α , et les protéines de liaison des éléments régulateurs des stérols (SREBP) 1 et 2. Les AGPI activent les PPAR, favorisant ainsi l'oxydation des acides gras, tandis que les AGPI antagonisent également les SREBP et les LXR, inhibant ainsi la lipogenèse de novo. En outre, les AGPI inhibent la transcription du gène de la leptine ; la diminution des taux de leptine est associée à une diminution de l'adiposité (Jump, 2002).

I.2.2. Composés essentiels des membranes

Les acides gras sont les éléments constitutifs des phospholipides (molécules composées de deux acides gras et d'un résidu comme la choline attaché au glycérol) et jouent un rôle important dans la régulation des propriétés physicochimiques et fonctionnelles de la plupart des membranes cellulaires, en particulier leur activité. Études réceptrices (comme le récepteur de l'insuline) ou enzymatiques (Hermier, 2010).

Les propriétés physicochimiques des membranes sont principalement déterminées par la longueur de la chaîne et le degré d'insaturation des acides gras. Plus les phospholipides sont abondants dans les AGPI, plus la fluidité de la membrane est élevée. En effet, les AGPI ont une structure tridimensionnelle complexe résultant d'une insaturation qui introduit des repliements intramoléculaires. Ainsi, les graisses saturées sont linéaires, les graisses monoinsaturées ont une courbure et les AGPI ont plusieurs courbures. Lorsqu'ils sont incorporés dans des phospholipides membranaires (PL), les AGPI occupent un volume plus important que les acides gras saturés, ce qui entraîne une compacité réduite de la membrane et, par conséquent, une fluidité accrue (figures 2 et 3). Enfin, la modification du ratio d'acides gras dans les membranes peut affecter les propriétés physicochimiques membranaires et donc la fonction cellulaire (Hermier, 2010).

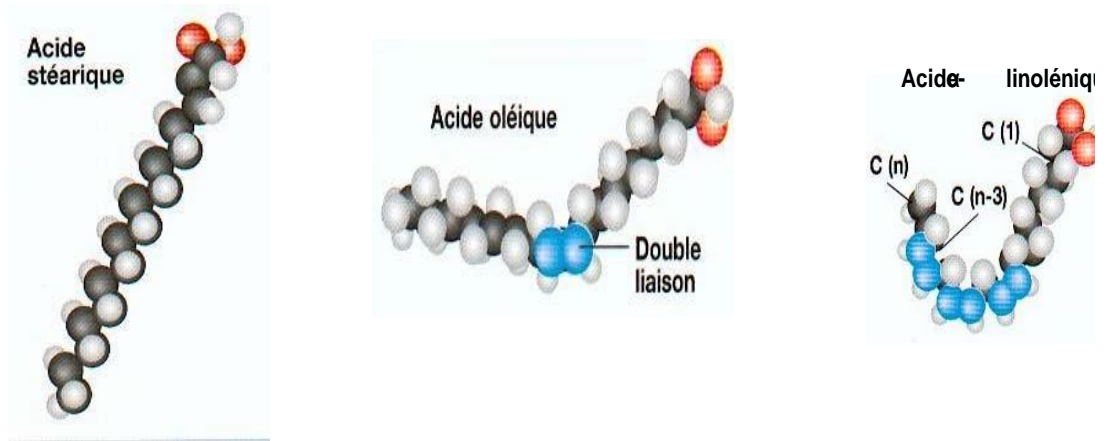


Figure 2. Configurations tridimensionnelles des acides gras saturés (acide stéarique), monoinsaturés (acide oléique) et polyinsaturés (acide α -linoléique) (Morise, 2004).

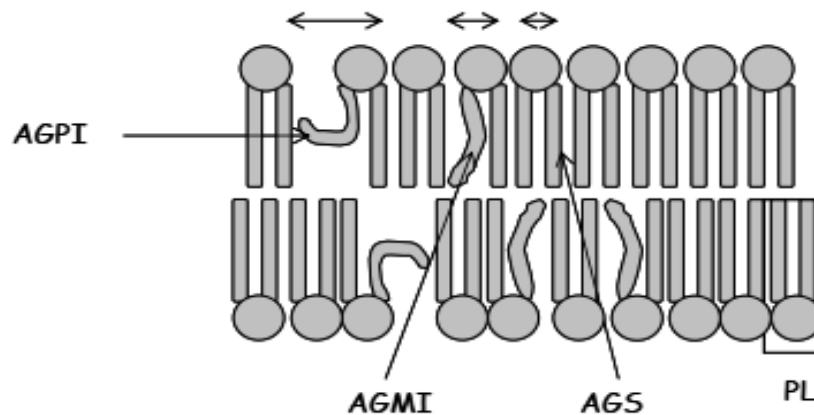


Figure 3. Encombrement des différents types d'acides gras au sein des AGPI phospholipides membranaires (Morise, 2004).

I.2.3. Rôle dans la signalisation et la régulation de la transcription

Pendant longtemps, les acides gras ont été cantonnés à des rôles de substrats énergétiques et de composants membranaires. Cependant, dans les années 1960, certains ont été identifiés comme précurseurs des eicosanoïdes, molécules « signal » (Bergstrom, 1966). Depuis les années 1990, les acides gras sont également reconnus comme des molécules de signalisation impliquées dans la régulation de la transcription de gènes métaboliques clés (Clarke, 2001).

I.2.3.1. Précurseurs des eicosanoïdes

Acide gras à 20 atomes de carbone, acide eicosapentanoïque (20 :5 n-3) et l'acide arachidonique (20 :4n-6) sont des précurseurs des eicosanoïdes (comme les prostaglandines),

des molécules importantes qui régulent l'inflammation, la coagulation ou l'activité vasomotrice. Les eicosanoïdes de la série 2 sont dérivés de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque. Ils ont des effets proagrégants et proinflammatoires. Les trois séries d'eicosanoïdes sont dérivées de l'acide eicosapentaénoïque. Ils ont des effets anticoagulants, vasodilatateurs et pro-inflammatoires (mais pas aussi puissants que ceux de la série 2). Ainsi, un surdosage en acide linoléique, précurseur de l'acide arachidonique, favorise l'agrégation plaquettaire (et donc la formation indésirable de thrombus) et l'inflammation des parois artérielles, alors qu'un surdosage en acide eicosapentaénoïque favorise la circulation sanguine et l'inflammation et réduit la réaction (Calder, 1997). Cela souligne l'importance de l'équilibre entre les familles d'AGPI, et il est fondamentalement déterminé par l'alimentation.

I.2.3.2. Régulateurs de la transcription des gènes

La signalisation au niveau des gènes est l'un des principaux rôles des AGPI. Elle s'exerce par sa capacité à se lier directement ou par l'intermédiaire de ses dérivés (eicosanoïdes) à des facteurs de transcription impliqués dans diverses voies métaboliques. Parmi les récepteurs nucléaires qui peuvent médier les effets transcriptionnels des acides gras, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) sont principalement activés par des ligands synthétiques utilisés pour traiter l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie mixte. Sont étudiés pour leur capacité à c'est notamment le cas des fibrates et des thiazolidinediones, souvent prescrits pour lutter contre certains facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et du diabète. De nombreuses études ont été menées pour confirmer que les acides gras ont les mêmes effets que les molécules pharmacologiques, les acides gras ayant également les mêmes propriétés d'activation des récepteurs PPAR (Hermier, 2010).

Les acides gras saturés et monoinsaturés sont généralement considérés comme de mauvais activateurs de PPAR à des concentrations physiologiques. Les meilleurs ligands naturels pour les PPAR semblent être les AGPI, les acides gras n-3 ayant un potentiel d'activation plus élevé que les acides gras n-6 (Jump, 2002).

Les paires acides gras-PPAR se lient à des séquences spécifiques dans les promoteurs de gènes spécifiques, et ainsi les PPRE contrôlent (en activant ou en réprimant) la transcription des gènes impliqués (Figure 4). Ces gènes sont classiquement ceux du métabolisme des lipides (Mandard *et al.*, 2004). Cependant, PPAR α peut réguler la transcription de tous les gènes avec des séquences PPRE, entraînant des effets métaboliques sur les voies non lipidiques, en particulier le métabolisme des glucides et des acides aminés : c'est ce qu'on appelle la pléiotropie. Le but de cette co-régulation par PPAR α est de moduler la dépense énergétique postprandiale en macronutriments en limitant la dégradation des acides aminés et en favorisant

l'oxydation des acides gras pour permettre une utilisation optimale des acides gras dans la synthèse des protéines (Kersten *et al.*, 2001 ; Kersten *et al.*, 1999). L'organe et les tissus ciblés sont principalement le foie, mais comprennent également les muscles et le tissu adipeux.

Les AGPI peuvent également réguler la transcription d'autres gènes en activant directement ou indirectement d'autres récepteurs nucléaires ou en affectant la signalisation via les récepteurs membranaires. Cependant, la régulation du métabolisme médiée par les PPAR est la plus étudiée (Hermier, 2010).

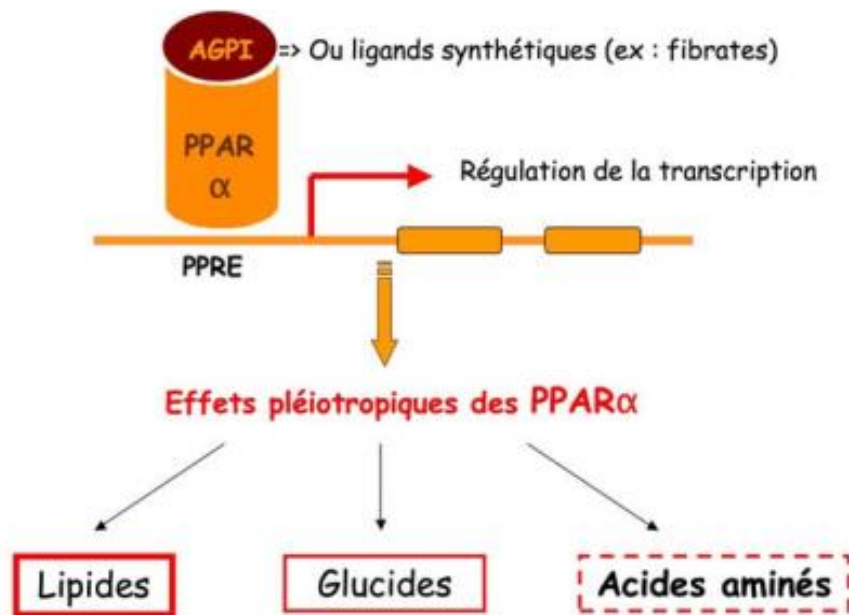


Figure 4. Effets de l'activation de PPAR α sur les gènes-clés du métabolisme (Guelzim, 2007).

I.3. Différentes catégories d'acide gras

Les acides gras sont généralement des chaînes d'hydrocarbures avec un groupe carboxylique à une extrémité et un groupe méthyle à l'autre (Figure 5). En fait, la réactivité biologique d'un acide gras est déterminée par la longueur de la chaîne carbonée ainsi que par le nombre et la position des doubles liaisons qui y sont présentes. Selon le degré d'insaturation, les acides gras alimentaires les plus courants ont été divisés en trois grandes catégories : les acides gras saturés (AGS, sans double liaison), les acides gras monoinsaturés (AGMI, avec une double liaison) et les acides gras polyinsaturés (AGPI, avec deux ou plusieurs désaturations de double liaison) au sein de la chaîne acyle (Calder, 2008 ; Joint, 2010 ; Saini et Keum, 2018). Alors que les acides gras polyinsaturés à chaîne courte (AGPI-CC) ont 19 atomes de carbone ou moins, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) ont une longueur ≥ 20 carbones (Joint, 2010 ; Abbadì *et al.*, 2004 ; Petrie et Sing, 2011 ; Ruiz-Lopez *et al.*, 2015).

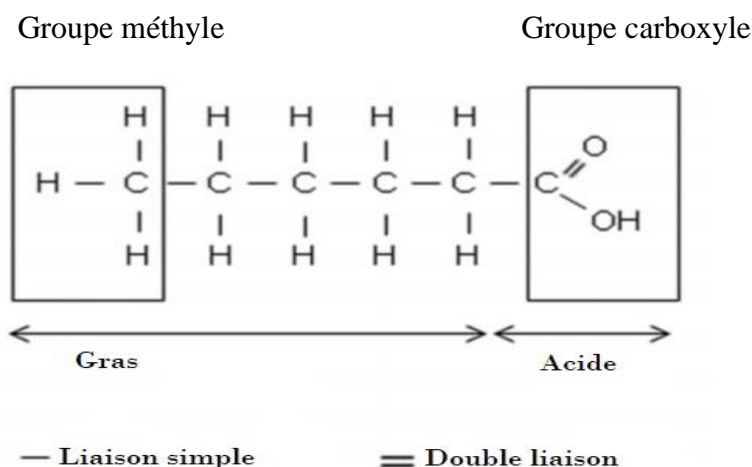


Figure 5. La structure générale des acides gras (Brian et *al.*, 2012).

I.3.1. Acides gras saturés (AGS)

Les acides gras saturés les plus courants dans les tissus animaux et végétaux sont des composés à chaîne droite avec 14, 16 et 18 atomes de carbone. Les exemples sont : l'acide myristique (14 :0), l'acide palmitique (16 :0) et l'acide stéarique (18 :0). En outre, tous les homologues pairs et impairs possibles contenant de 2 à 36 atomes de carbone ont été identifiés dans la nature sous forme estérifiée (Figure 6) (O'Keefe, 2002).

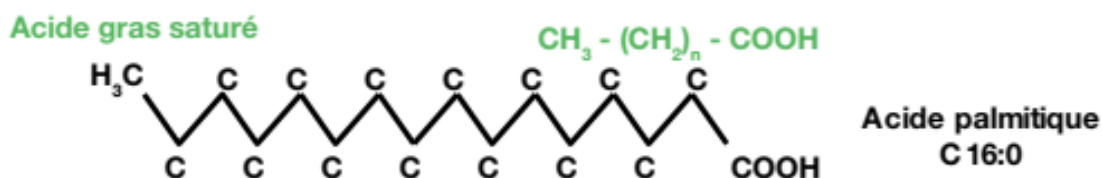


Figure 6. Exemple des structures d'acides gras saturé (acide palmitique) (Coellet et Monnier, 2011).

I.3.2. Acides gras insaturés (AGI)

L'acide gras monoinsaturé le plus répandu dans la nature est l'acide oléique (18 :1 ω -9). La position de double liaison la plus courante pour les est Δ 9. Cependant, quelques familles de plantes se sont également révélées des profils d'acides gras inhabituels. Par exemple, l'huile de graines d'Eranthis contient Δ 5 mono-ènes et des acides gras polyinsaturés interrompus non-méthyléniques avec Δ 10 liaisons (Figure 7) (Aitzetmulle, 1996). L'acide érucique (22 :1 ω -9) est présent en plus grande concentration (40-50%) dans les graines de plantes appartenant à la famille Cruciferae, comme les graines de colza et de moutarde. L'huile de colza a une faible teneur en acide érucique (<3% 22 :1 ω -9). Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont mieux

décrits en termes de familles en raison de la voie métabolique qui ne permet qu'une interconversion au sein des familles d'AGPI, mais pas entre elles. Le caractère essentiel des acides gras ω -6 a été identifié dès les années 1920. Les symptômes de carence comprennent une diminution de la croissance, une augmentation de la perte d'eau épidermique, un retard dans la cicatrisation des plaies et une altération de la reproduction (Chapkin, 1992). Les premières études n'ont pas fourni de preuves permis d'affirmer clairement que les acides gras ω -3 sont également essentiels. Cependant, dans les études récentes, c'est-à-dire des années 1970, des preuves ont été accumulées clarifiant le caractère essentiel des AGPI ω -3. Les plantes peuvent synthétiser de novo et interconvertir les familles d'acides gras ω -3 et ω -6 par des désaturases spécifiques des positions Δ 2 et Δ 15. Alors que les animaux ne possèdent que les enzymes Δ 5, Δ 6 et Δ 9 désaturases et sont donc incapables de synthétiser de novo les AGPI ω -3 et ω -6.

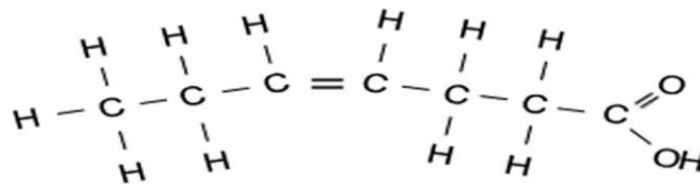


Figure 7. Exemple de structure d'acide gras insaturé (Brian et *al.*, 2012).

I.3.2.1. Acides gras monoinsaturés (AGMI)

Les acides gras pairs à chaîne droite contenant de 10 à plus de 30 atomes de carbone avec une double liaison *cis* ont été identifiés dans des sources naturelles. L'acide *cis*-9-octadécénoïque (18 :1 ω -9), également appelé "acide oléique", est l'acide gras monoinsaturé le plus abondant dans les tissus animaux et végétaux (Figure 8) (Gazem et Chandrashekariah, 2014).

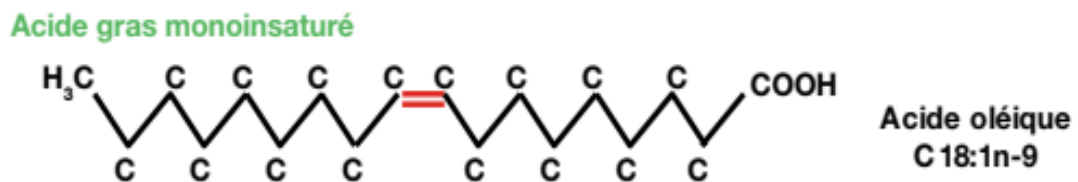


Figure 8. Exemple des structures d'acides gras : monoinsaturé (acide oléique) (Coellet et Monnier, 2011).

I.3.2.2. Acides gras polyinsaturés (AGPI)

Les acides gras dont la structure comporte deux doubles liaisons ou plus sont appelés acides gras polyinsaturés (AGPI). Il existe deux familles principales d'AGPI, à savoir les ω -3 et les ω -6. Le premier double est situé sur la ω -3 ou la ω -6 liaison carbone-carbone, à partir du carbone méthyle terminal (désigné comme ω -6) vers le carbone carbonyle, et les doubles liaisons sont séparées par une unité méthylène. L'homme ne peut pas synthétiser les doubles liaisons à 6 positions ou moins c'est pourquoi les AGPI ω -3 (n-3) et ω -6 (n-6) doivent être obtenus par l'alimentation (Figure 9) (Gazem et Chandrashekariah, 2014).

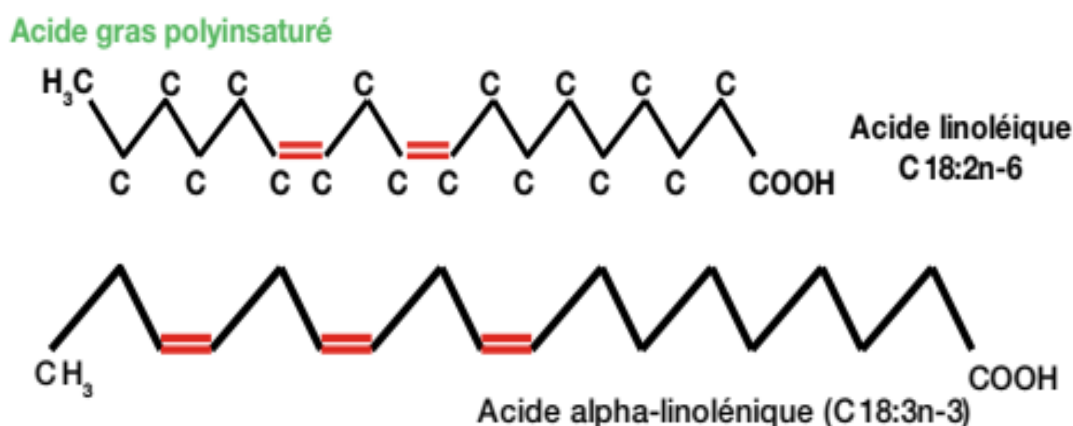


Figure 9. Exemple des structures d'acides gras : polyinsaturé (acide linoléique) (Coellet et Monnier, 2011).

Les sources alimentaires de ω -3 sont les poissons et quelques variétés de plantes, tandis que les ω -6 proviennent principalement des huiles végétales. Le composé parent de la famille des ω -6, l'acide linoléique (LA (18 :2 ω -6) est abondamment disponible dans la nature. L'acide alpha-linolénique (ALA (18 :3 ω -3)), le composé parent de la famille ω -3, est largement disponible dans la nature. de la famille des ω -3, est beaucoup moins répandu. L'acide α -linoléique et l'acide linoléique peuvent être allongés et désaturés en AGPI à longue chaîne dans le corps humain. L'acide linoléique est converti en acide arachidonique (AA, (20 :4 ω -6)) et l'acide α -linoléique forme deux types de produits : l'acide sicosapentaénoïque (EPA, (20 :5 ω -3)) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, (22 :6 ω -3)). Les acides gras se trouvent rarement sous forme libre, mais ils forment généralement des molécules plus complexes, généralement liées par des liaisons ester, voire d'autres liaisons comme l'étain, même si d'autres liaisons telles que les liaisons éther ou amide existent également¹ (Figure 10) (Gazem et Chandrashekariah, 2014).

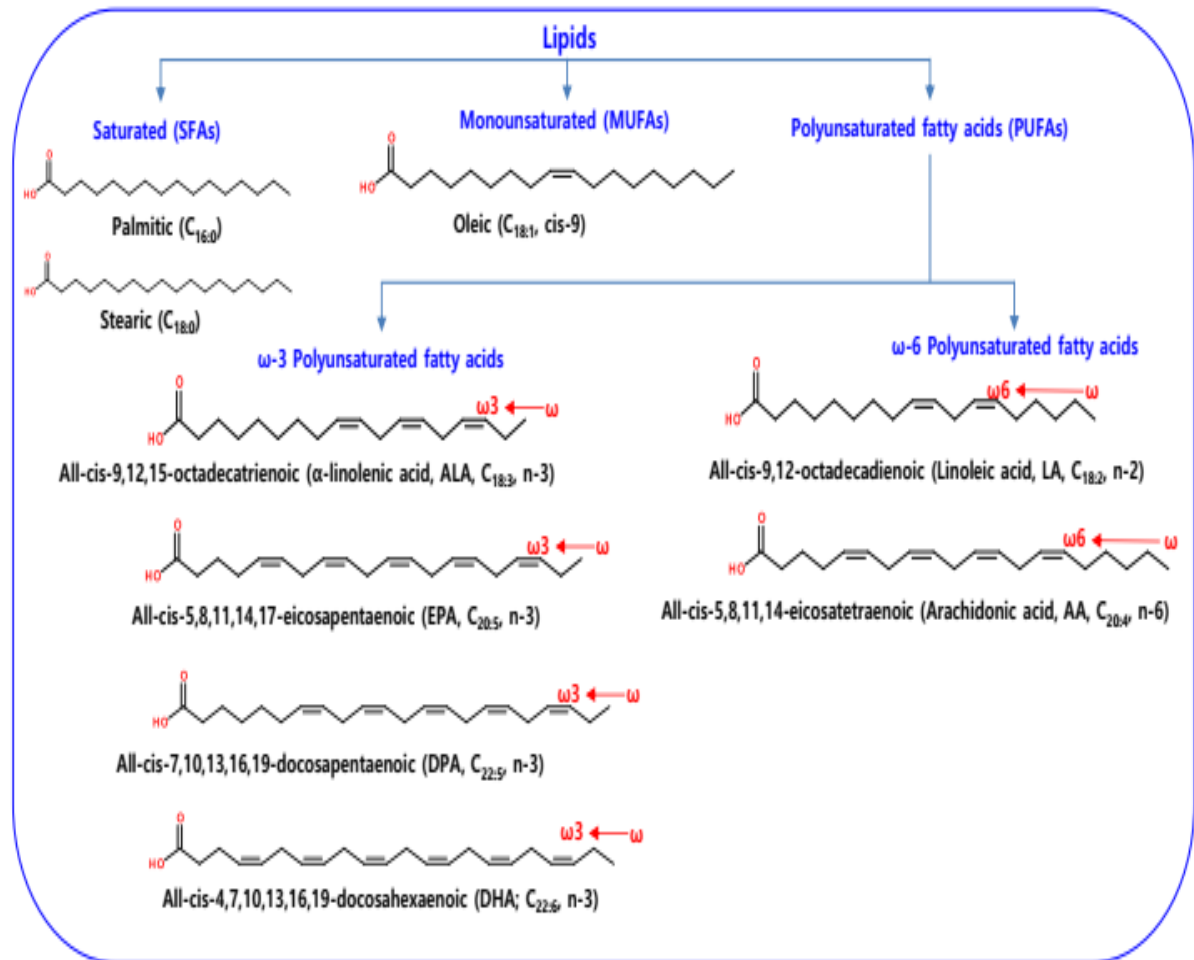


Figure 10. Structures des principaux acides gras présents dans les filières végétales et animales (Saini et Young-soo, 2018).

Chapitre II :
Présentation des oméga 3
et oméga 6

Chapitre II. Présentation des oméga 3 et oméga 6

II.1. Définition

Les AGPI sont classés comme des chaînes de carbone contenant deux doubles liaisons ou plus. Les variations dans les structures chimiques de ces diverses classes peuvent conduire à des effets physiologiques différents. Par exemple, Les AGS ont été associés au développement d'un dysfonctionnement métabolique ; à l'inverse, les AGMI et les AGPI ont des effets bénéfiques sur le métabolisme (Jeromson et *al.*, 2015). Les AGPI sont en outre classés en groupes n-3 et n-6, en fonction de la position de la première double liaison à partir de l'extrémité méthyle de l'acide gras. Les dissemblances structurelles de ces AG donnent également lieu à des différences fonctionnelles, en termes d'actions sur l'inflammation et la santé (Figure 11) (Siriwardhana et *al.*, 2013).

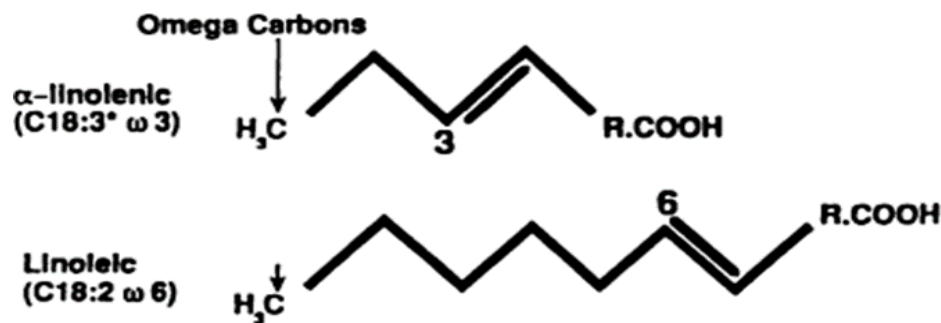


Figure 11. Formules structurales des acides gras ω -3 (α -linoléique) et 6 (linoléique). Le premier chiffre (avant les deux points) indique le nombre d'atomes de carbone dans la molécule et le second indique le nombre de doubles liaisons. ω -3 et ω -6 indiquent la position de la première double liaison dans une molécule d'acide gras donnée (Simopoulos, 1991).

II.2. Aspect biochimique général des AGPI n-3 et n-6

Les AGPI naturels dont les doubles liaisons interrompues par le méthylène sont toutes en configuration *cis* peuvent être divisés en 12 familles allant des doubles liaisons situées en position n-1 à la position n-12 (Joint, 2010). Ils possèdent un groupe méthyle à une extrémité de la molécule (appelée oméga, " ω " ou "n") et un acide carboxylique à l'autre extrémité. La lettre "n" est souvent utilisée à la place du grec " ω " pour décrire l'extrémité méthyle, tandis que " Δ " (Delta) est utilisé pour décrire l'extrémité carboxylique (Mala et *al.*, 2015). En termes d'occurrence, de santé humaine et de nutrition, les familles n-6 et n-3 sont les AGPI naturels les plus importants (Joint, 2010). Les AGPI importants sur le plan nutritionnel sont regroupés en

catégories ω -3 et ω -6 en fonction de la position de la première double liaison à partir de la terminaison méthyle, ou oméga, de l'acide gras (Figure 12).

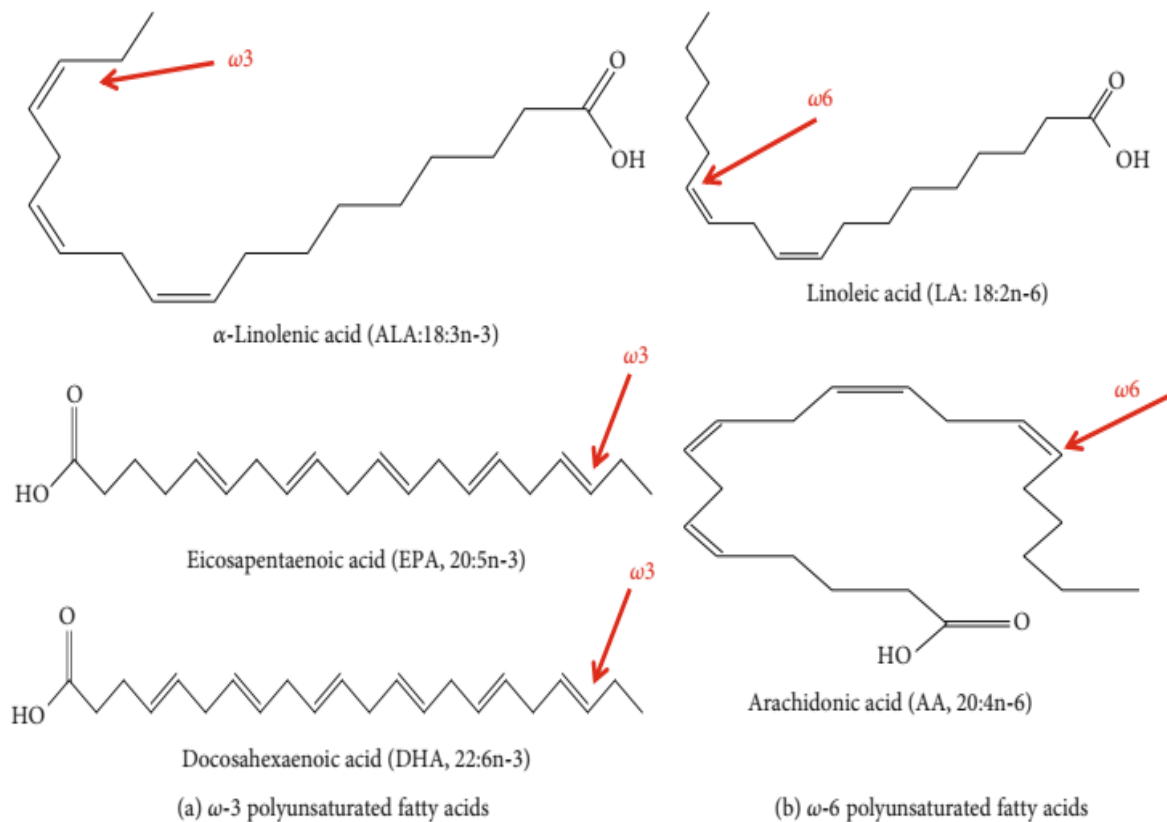


Figure 12. Les AGPI n-3 et n-6 les plus importants sur le plan nutritionnel et leur structure chimique. (a) AGPI n-3. (b) AGPI n-6 (Saini et Keum,2018).

Le terme "oméga 3" ou "oméga 6" fait référence à la position de la première double liaison dans la chaîne carbonée, à partir de l'extrémité méthyle de l'acide gras. Tous les AGPI n-3 et n-6 ont cette double liaison sur les numéros de carbone 3 et 6, respectivement, en comptant le carbone méthyle comme carbone-1 (Joint, 2010 ; Petrie et Singh, 2011 ; Wallis et *al.*, 2002 ; Galder, 2013). Les membres des deux familles et leur nomenclature systématique sont énumérés dans le tableau 1.

Les deux AGPI à chaîne courte, ALA (18 :3n-3) et LA (18 :2n-6), et les AGPI plus longs tels que EPA (20 :5n-3), DGLA (20 :3n-6), AA (20 :4n-6) et DHA (22 :6n-3) sont les formes les plus importantes d'AGPI pour la santé et la nutrition humaines (Joint, 2010 ; Di pasquale, 2009). LA et ALA sont les deux "AGPI essentiels" que l'homme doit trouver dans son alimentation quotidienne (Simopoulos et Dinicolantonio, 2016 ; Shireman, 2003) car le corps humain ne peut pas les synthétiser pour des raisons génétiques (Ruiz-Loper et *al.*, 2012). En revanche, les LC AGPI tels que l'EPA, le DHA et l'AA sont considérés comme des AGPI

"conditionnellement essentiels" car ils ont une fonction particulière dans l'organisme. Bien que leur efficacité soit réduite, l'EPA, le DHA et l'AA peuvent être synthétisés dans le corps humain. Pour les AGPI conditionnellement essentiels, les humains sont encouragés à prendre des quantités supplémentaires de manière à assurer l'apport quotidien optimal en AGPI n-3 et n-6 en fonction de l'état de santé de l'individu (Simopoulos et Dinicolantonio, 2016 ; Shireman, 2003). LA et ALA sont utilisés comme précurseurs au cours du processus de biosynthèse des AGPI-LC n-3 et n-6 (Di pasquale, 2009 ; Russo, 2009), au cours duquel ils sont métabolisés de manière compétitive dans deux voies distinctes utilisant des enzymes communes (Sokolawyszczanska et *al.*, 2018).

Tableau 1. Liste des AGPI n-3 et n-6 les plus courants (Ruiz-lopez et *al.*, 2015 ; Russo, 2009).

Oméga	Nom commun	Nom systématique	Abréviations n et Δ
n-3	Acide α-linolénique (ALA)	Acide all-cis-9,12,15 octadécatriénoïque.	18 :3n-3 ou 18 :3Δ 9,12,15
n-3	Acide stéaridonique (SDA)	Acide all-cis-6,9,12,15-octadécatétraénoïque.	18 :4n-3 ou 18 :4Δ6,9,12,15
n-3	Acide eicosatétraénoïque (ETA)	Acide all-cis-8,11,14,17-ecosatétraénoïque	20 :4n-3 ou 20 :4Δ8,11,14,17
n-3	Acide eicosapentaénoïque (EPA)	Acide all-cis-5,8,11,14,17-ecosapentaénoïque	20 :5n-3 ou 20 :5Δ5,8,11,14,17
n-3	Acide clupanodonique (DPAn-3)	Acide all-cis-7,10,13,16,19-docosapentaénoïque	22 :5n-3 ou 22 :5Δ7,10,13,16,19
n-3	Acide tétracosapentaénoïque (TPA)	Acide all-cis-9,12,15,18,21-tétracosapentaénoïque	24 :5n-3 ou 24 :3Δ9,12,15,18,21
n-3	Acide nisinique (THA)	Acide all-cis-6,9,12,15,18,21-tétracosahexaénoïque	24 :6n-3 ou 24 :6Δ6,9,12,15,18,21
n-3	Acide docosahexaénoïque (DHA)	Acide all-cis 4,7,10,13,16,19-Docosahexaénoïque	22 :6n-3 ou 22 :6Δ4,7,10,13,16,19
n-6	Acide linoléique (LA)	Acide all-cis-9,12-Octadecadienoic	18 :2n-6 ou 18 :2Δ9,12

n-6	Acide γ -Linoléique (AGL)	Acide all-cis-6,9,12-octadécatriénoïque	18 :3n-6 ou 18 :3 Δ 6,9,12
n-6	Acide dihomo- γ -linoléique (DGLA)	Acide all-cis-8,11,14-ecosatriénoïque	20 :3n-6 ou 20 :3 Δ 8,11,14
n-6	Acide arachidonique (AA)	Acide all-cis-5,8,11,14-ecosatétraénoïque	20 :4n-6 ou 20 :4 Δ 5,8,11,14
n-6	Acide adrénique (DTA)	Acide all-cis-7,10,13,16-docosatétrénoïque	22 :4n-6 ou 22 :4 Δ 7,10,13,16
n-6	Acide tétracosatétraénoïque (TTAn-6)	Acide all-cis-9,12,15,18-tétracosatétraénoïque	24 :4n-6 ou 24 :4 Δ 9,12,15,18
n-6	Acide tétracosapentaénoïque (TPAn-6)	Acide all-cis-6,9,12,15,18-tétracosapentaénoïque	24 :5n-6 ou 24 :6 Δ 6,9,12,15,18
n-6	Acide osbond (DPAn-6)	Acide all-cis-4,7,10,13,16-docosapentaénoïque	22 :5n-6 ou 22 :5 Δ 4,7,10,13,16

II.3. Sources des oméga-3 et oméga-6

La plupart des graines de culture et des huiles végétales, y compris les huiles de canola, de soja, de maïs et de tournesol, sont des sources majeures d'AG n-6 sous forme d'AL, avec de faibles proportions d'AG n-3 (ALA). Contrairement aux AG n-6, l'apport en AG n-3 est généralement insuffisant en raison de leurs sources limitées (Moghadasian, 2008). Exceptionnellement, les graines de chia (*Salvia hispanica*), de périlla (*Perilla frutescens*) et de lin (*Linum usitatissimum*) sont abondantes en ALA (tableau 1). Les légumes à feuilles vertes contiennent également des proportions élevées (60-70 % des AG totaux) d'AGPI sous forme d'ALA (Saini *et al.*, 2014 ; Kim *et al.*, 2017). Les régimes à base de poisson, d'huile de poisson, de bœuf et d'agneau peuvent également fournir de l'EPA, du DPA, du DHA et de l'ARA qui peuvent être directement utilisés pour les fonctions physiologiques normales de l'organisme (tableau 2). Les poissons sauvages (marins) contiennent plus d'AGPI n-3 que les poissons cultivés (d'élevage) car la plupart des poissons marins se nourrissent de phytoplancton et de zooplancton qui sont abondants en AGPI n-3 alors que les poissons d'élevage consomment des aliments à base de céréales et d'huiles végétales qui contiennent des proportions plus importantes d'AGPI n-6. De même, les poissons d'eau froide accumulent des proportions plus

élevées d'AGPI LC n-3 qui les aident à s'adapter à l'environnement froid que les poissons d'eau chaude.

Tableau 2. Teneur en acides gras n-3 et n-6 certains aliments d'origine végétale et animale (Saini et Keum, 2018).

	Alimentation	n-3	n-3	n-3	n-6	n-6	n-6
		ALA	EPA	DHA	LA	ARA	DPA
Huile	Graines de lin, pressées à froid	53,75	-	0	14.25	-	-
	Canola	9,14	-	0	18.64	-	-
	Soja, salade ou cuisson	6.79	-	0	50.42	-	-
	Mais, salade ou cuisson	1.16			53.23	-	-
Huile de poisson	Menhaden	-	13.17	8.5	-	-	4.92
	Saumon	-	13.20	18.23	-	-	2.99
	Sardine	-	10.14	10.66	-	-	1.97
	Foie de morue	-	9.90	10.97	-	-	0.94
	Hareng	-	6.27	4.21	-	-	0.62
Poisson	Caviar, noir et rouge granuleux	-	2.74	3.80	-	-	-
	Alose, américaine, crue	-	1.09	1.32	-	-	-
	Saumon, Chinook, crue		1.01	0.94	-	-	-
	Hareng de l'Atlantique, à pinces		0.97	1.18	-	-	-
	Saumon de l'Atlantique, d'élevage, crue	0.15	0.86	1.10	-	-	0.39
Bœuf	Nouvelle-Zélande, rognons, Cuits, bouillis	0.08	0.15	0.03	0.38	0.37	0.10
	Nouvelle-Zélande, foie, crue	0.05	0.11	0.04		0.19	0.14
	Cerveau, brut	0	-	0.85	0.14	-	0.37
Agneau	Nouvelle-Zélande, cerveau, cru	0	0	0.36	0.01	0.16	0.14
Semences	Chia, séché	17.83	-	-	5.84	-	-
	Graines de chanvre décortiquées	8.68	-	-	27.36	-	-
	Noix noires, séchées	2.68	-	-	33.76	-	-
	Noix du Brésil, séchées	0.02	-	-	23.83	-	-

La valeur est g/100g.

Dans les aliments d'origine végétale et animale, la majorité ($\approx 98\%$) des AGPI-LC se trouve sous la forme de triacylglycérols (TAG), suivis par les phospholipides (PL ; par exemple, la lécithine) et les diacylglycérols (DAG), les esters de cholestérol (CE) et les esters de vitamines liposolubles (par exemple, le palmitate de rétinyle et l'acétate de tocophérol). Ils ont montré des niveaux de biodisponibilité significativement différents chez les animaux. Les PL sont plus biodisponibles en raison de leur nature amphiphile, de leur meilleure dispersibilité dans l'eau et de leur plus grande sensibilité aux phospholipases par rapport à la glycérolyse des TAG (Parmentier et *al.*, 2007). De plus, les suppléments d'AGPI-LC sous forme de PL sont plus efficaces que les TAG en raison de la plus grande absorption des PL par le cerveau. Par exemple, l'huile de krill contient près de 35 % de DHA sous forme de PL. Elle est donc considérée comme plus efficace que l'huile de poisson, car les AGPI-LC de l'huile de poisson se trouvent sous forme de TAG (Subbaiah et *al.*, 2016). Les structures des PL et des TAG liés au DHA sont présentées à la figure 13. L'absorption du DHA peut encore être augmentée s'il est présent dans les aliments suivants Tableau 2.

Il ne serait pas absorbé en position sn-1 des PL alimentaires ou dans la lysophosphatidylcholine (LPC ou lysolécithines) puisqu'il échapperait à l'hydrolyse par la phospholipase A2 pancréatique (PLA2) qui libère les AG de la position sn-2 du glycérol. Elle serait absorbée sous forme de lysophosphatidylcholine (LPC) puis convertie en PC par l'acyltransférase avant d'entrer dans la lymphe. La présence de de DHA dans le PC plasmatique augmente son absorption ultérieure par le cerveau (Subbaiah et *al.*, 2016). La position de liaison de l'EPA et du DHA aux TAG affecte également leur absorption, le métabolisme du cholestérol et la production d'eicosanoïdes (Yoshinaga et *al.*, 2015). Des études antérieures (Ikeda et *al.*, 1998 ; Sugasini et *al.*, 2017) ont démontré que l'EPA/DHA lié à la position sn-1 (position α) des TAG (par exemple, l'huile de phoque) a des effets supérieurs sur le métabolisme des lipides que ceux liés à la position sn-2 (position β) (par exemple, l'huile de calmar).

Les positions de liaison du DHA aux PL ou aux TAG ont montré des effets différentiels significatifs sur l'absorption et son assimilation ultérieure dans le cerveau. Toutefois, seules quelques études sont disponibles dans ce contexte. Des études plus complètes sont donc nécessaires pour établir la relation entre la position de liaison de l'EPA/DHA aux PL/TAG, qui peut influencer l'absorption et le transport des lipides.

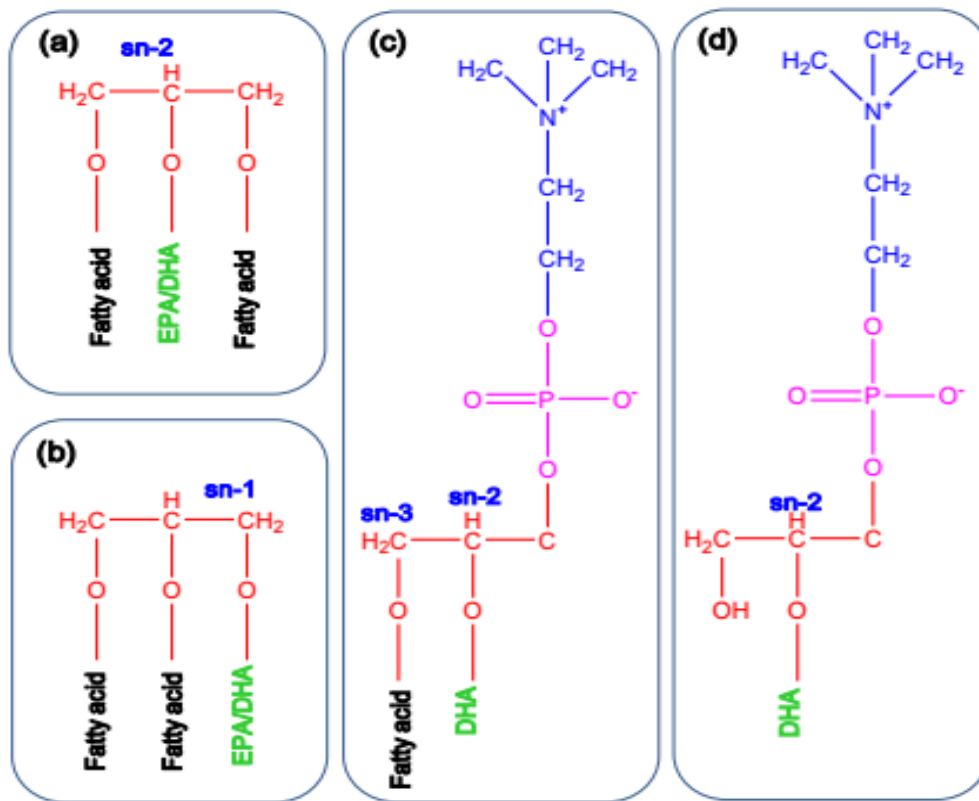


Figure 13. Structures des TAG et des phospholipides liés à l'EPA/DHA. L'huile de poisson/l'huile de krill contenant de l'EPA/DHA est principalement liée à la position β (sn-2) du TAG (a), tandis que l'EPA/DHA de l'huile de phoque est principalement lié à la position α (sn-1) du TAG (b). Du TAG (b). Le DHA de l'huile de krill se trouve sous forme de phospholipide (phosphatidylcholine-DHA) attaché à la position sn-2 (c). La lys phosphatidylcholine-DHA représente un vecteur physiologique privilégié du DHA dans le cerveau (d) (Saini et Keum, 2018).

II.4. Métabolisme des AGPI

En général, les désaturases et les élongases ont une plus grande affinité pour l'ALA que pour l'AL mais, en raison de l'apport généralement 10 fois plus élevé de LA, il se forme généralement plus d'AA que d'EPA et de DHA (Russo, 2009). Qu'ils soient ingérés ou synthétisés, les AGPI sont soit oxydés pour servir de carburant, soit stockés dans le triacylglycérol, soit absorbés dans les membranes phospholipidiques pour être éventuellement utilisés comme substrats par les enzymes COX et LOX, soit utilisés comme ligands pour les récepteurs G (Calder, 2013). Ni l'AL ni l'ALA ne sont facilement convertis en produits lipidiques bioactifs en raison de leur faible absorption par les membranes phospholipidiques. Cependant, 5 à 10 % de l'AL et de l'ALA peuvent être convertis en AGPI à chaîne plus longue qui sont facilement absorbés par les membranes phospholipidiques et constituent les substrats

pour la conversion en produits lipidiques bioactifs par les enzymes COX et LOX (Figure 14) (Calder, 2013).

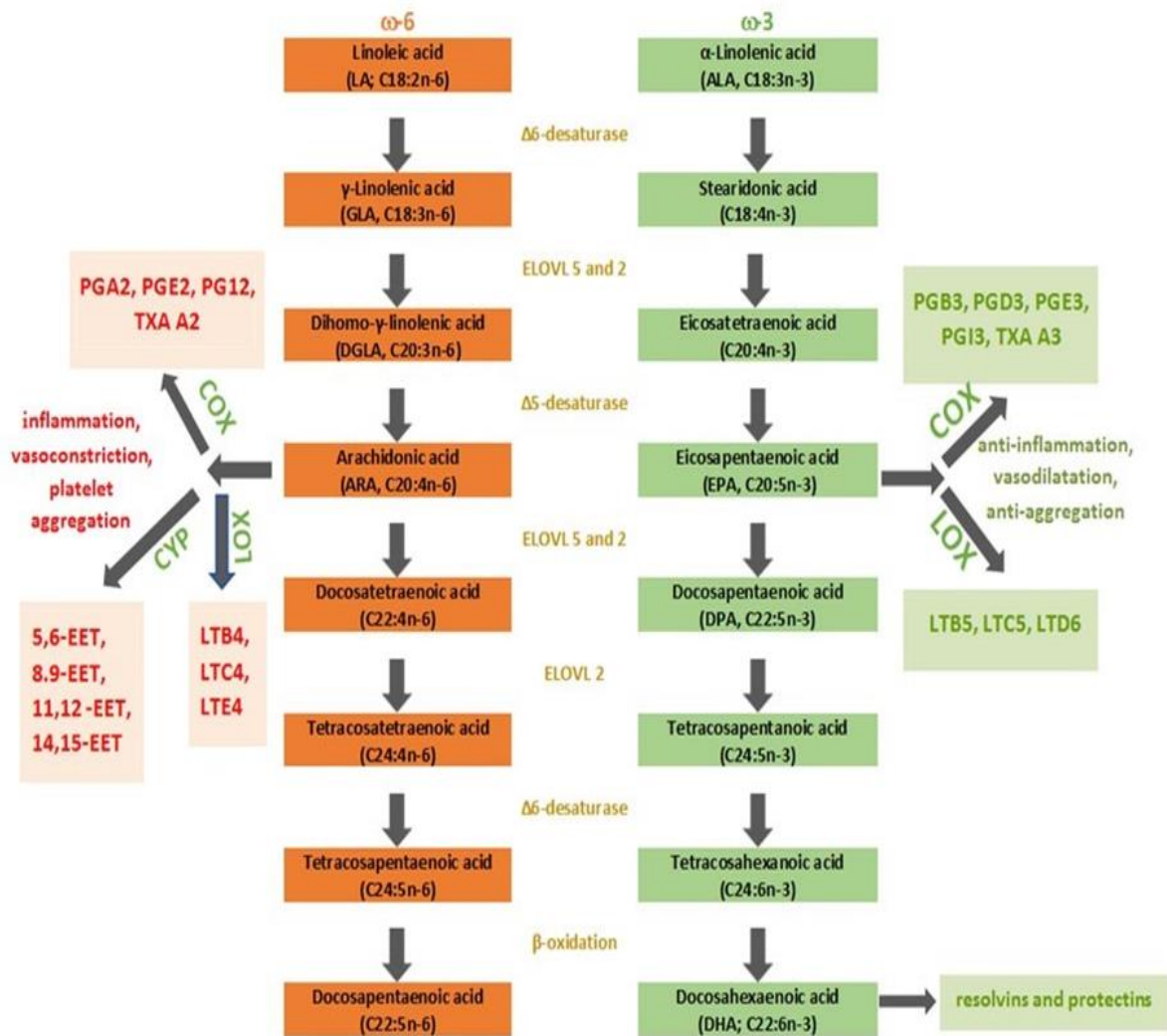


Figure 14. Présentation schématique de la voie des AGPI. ω -3, acides gras oméga-3 ; ω -6, acides gras oméga-6 ; COX, cyclooxygénase ; CYP, cytochrome P450 ; EET, acide époxyeicosatriénoïque ; ELOVL, élongase ; LOX, lipoxygénase ; LT, leucotriène ; PG, prostaglandine ; TXA, thromboxane. (Balic *et al.*, 2020).

Les AGPI oméga-6 arachidonique acide (AA) et leurs dérivés jouent un rôle important dans diverses fonctions physiologiques, notamment l'initiation et le maintien de l'inflammation (par exemple, l'activation des lymphocytes T et des monocytes, la chimiotaxie), l'agrégation plaquettaire, les molécules d'adhésion endothéliales, l'ovulation, la parturition et la force musculaire. Les acides gras oméga-3 EPA et DHA et leurs dérivés sont importants pour le développement de la rétine et du cerveau, la fonction cognitive et la production d'eicosanoïdes pro inflammatoires ainsi que de médiateurs de résolution de l'inflammation appelés résolvines et de diverses protectines tissulaires (Simopoulos, 1999 ; Rose et Connolly, 1999). Bien que la

plupart des médiateurs lipidiques bioactifs soient le résultat de l'activité des enzymes COX et LOX sur les AGPI à longue chaîne EPA, DHA et AA, la 15-LOX agit sur la chaîne courte acide linoléique (LA) pour former l'acide 13(S)-hydroxyoctadécadiénoïque, qui est probablement cancérigène et connu pour augmenter la prolifération des tumeurs mammaires (Figure 14) (Rose et Connolly, 1999).

L'EPA et le DHA sont en concurrence avec l'AA en tant que substrats pour les enzymes COX et LOX, bien que l'EPA soit un substrat moins bon que l'AA, du moins pour la COX (Russo, 2009). Lors d'un stimulus inflammatoire, l'enzyme phospholipase A2 libère l'AA des membranes phospholipidiques des monocytes et des dérivés pro-inflammatoires prédominants sont produits. Les enzymes COX-1 et COX-2 sont responsables de la prostaglandine E2 dérivée des AA et d'autres prostaglandines et thromboxanes de la série 2 (Yates, 2014 ; Russo, 2009). Les enzymes 5-LOX, 12-LOX et 15-LOX sont responsables de la production des leucotriènes et des lipoxines de la série 4. Les leucotriènes ont des effets chimiotactiques et autres sur les cellules inflammatoires. En général, l'action des enzymes COX et LOX sur les acides gras oméga-3 EPA et DHA est de produire des eicosanoïdes ayant moins d'affinité pour les récepteurs correspondants, ainsi que des résolvines qui bloquent le recrutement des cellules inflammatoires et favorisent la phagocytose. Si l'EPA et le DHA sont présents en quantités suffisantes par rapport à l'AA, l'effet net est anti-inflammatoire ou résolutif de l'inflammation. L'action de la COX sur l'EPA donne naissance aux prostaglandines et aux thromboxanes de la série 3, tandis que les actions de la 5-LOX et de la 15-LOX produisent finalement les leucotriènes et les résolvines de la série 5. Les enzymes LOX sont également responsables des résolvines dérivées du DHA et de la production éventuelle de neuroprotectine (Figure 14) (Yates et Calder, 2014 ; Calder, 2013).

II.5. Rapport AGE/AGPI oméga-6/oméga-3

L'évolution du mode de vie et du régime alimentaire de l'homme s'est produite en quelques décennies, suivie d'une révolution dans le domaine de l'agriculture qui a introduit dans le régime alimentaire des céréales et des graines riches en AG ω -6. Au cours des 150 dernières années, la population humaine a augmenté sa consommation d'huile végétale riche en AG ω -6, tout en diminuant parallèlement sa consommation d'AG ω -3. Il en résulte que le rapport actuel des AG ω -6/ ω -3 dans le régime alimentaire occidental se situe entre 15 :1 et 20 :1 (Hamazaki et al., 1982 ; Simopoulos et al., 2005). Les données accumulées précédemment prouvent l'importance du rapport des AG ω -6/ ω -3 dans le régime alimentaire. Comme indiqué ci-dessus, les eicosanoïdes dérivés des AA, s'ils sont formés en grandes quantités, augmentent la production de thrombus et d'athéromes, entraînant des troubles allergiques et inflammatoires

avec une prolifération cellulaire anormale (Simopoulos, 2006). Plusieurs études cliniques confirment que la diminution du rapport ω -6/ ω -3 AG entraîne une protection accrue contre les maladies dégénératives (Simopoulos, 2005 ; Simopoulos, 2006).

Le rapport ω -6/ ω 3 (AGE/AGPI) joue un rôle important non seulement dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires, mais aussi dans le cancer et les maladies inflammatoires et auto-immunes. Par conséquent, un rapport ω -6/ ω -3 très élevé est considéré comme préjudiciable à la santé humaine, tandis qu'un rapport faible est considéré comme protecteur contre les maladies et les troubles dégénératifs a défini l'importance du rapport ω -6 / ω -3 AG (Simopoulos, 1991). Par exemple, lorsque l'huile de maïs (riche en AL) a été remplacée par de l'huile d'olive et de canola (pauvre en AL) afin d'obtenir un rapport AL/ALA de 4:1, une diminution de 70% de la mortalité totale a été observée (De Lorgeril et al., 1994) Un régime de type méditerranéen (rapport sérique ω -6/ ω -3 AG de 2.6:1), a montré des effets bénéfiques indiqués par une diminution des leucocytes, des plaquettes et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), tandis que le régime suédois avec un rapport ω -6/ ω -3 AG de 4,72:1 n'a pas eu d'avantage (Ambring et al., 2006). Dans des études similaires, un rapport ω -6/ ω -3 AG de 2.5:1 ω -6/3 AG obtenu en augmentant la consommation d'huile de poisson a supprimé la prolifération des cellules épithéliales rectales et la synthèse de Prostaglandine E2 (PGE2), mais le rapport 4 :1 n'a pas eu d'effet similaire (Simopoulos, 2006). Dans une autre étude, les différences dans le pourcentage de décès dus aux maladies cardiovasculaires en Europe et aux États-Unis par rapport au Japon étaient respectivement de 45 % et 12 %, et cette variation significative était due à la disparité de la concentration d'EPA dans les phospholipides thrombocytaires (0.5 % contre 1,6%), mais le pourcentage d'AA était similaire dans les deux groupes (26% contre 21%) (Simopoulos, 2006).

Dans une autre étude ont proposé le terme "indice ω -3", défini comme le pourcentage combiné d'EPA + DHA des acides gras totaux dans les membranes érythrocytaires, qui reflète le statut en acides gras ω -3 d'un individu donné et peut être identifié comme un nouveau facteur de risque de mort subite d'origine cardiaque. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour valider ce nouveau biomarqueur du risque cardiovasculaire (Von sckacky et Harris, 2007).

L'apport alimentaire en AGPI des familles oméga-6 et oméga-3 est un facteur majeur dans la détermination du taux de biosynthèse et d'incorporation des AGPI dans les phospholipides de la membrane cellulaire. Les AGPI précurseurs (acide linoléique et acide α -linoléique) entrent initialement en compétition avec les enzymes impliquées dans la biosynthèse des AGPI à longue chaîne, notamment les désaturases. Par conséquent, un apport alimentaire excessif en acide linoléique (oméga-6) est associé à une bioconversion de l'acide α -

linoléique (oméga-3) en dérivés supérieurs (acide eicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque), en particulier lorsque ces dérivés sont ingérés directement. Via la pénurie alimentaire (Figure 15). Ce déséquilibre augmente l'incorporation de l'acide arachidonique dans les phospholipides membranaires, affectant négativement les dérivés supérieurs d'oméga-3. Cet échange se produit dans toutes les membranes tissulaires (cellules circulantes, foie, etc.) et plus particulièrement dans le tissu nerveux périnatal au cours du développement cérébral. Dans les membranes cérébrales, une diminution de la teneur en acide docosahexaénoïque s'accompagne d'une absorption compensatoire d'acide docosapentaénoïque, un analogue métabolique de la série des oméga-6 (22 : 5x6), et sa teneur élevée représente un critère biochimique de déficit d'apport en oméga-3 lié à l'alimentation. Ainsi, l'apport direct d'acide docosahexaénoïque oméga-3 sous forme d'acide docosahexaénoïque oméga-3, avec un rapport alimentaire acide linoléique/acide alpha-linolénique proche de 5, est recommandé pour répondre à l'ensemble des besoins de l'organisme (Burge, 2004). Cependant, de nombreux pays développés ont un excès d'oméga-6 par rapport aux régimes oméga-3, ce qui explique le déséquilibre dans l'incorporation des dérivés à longue chaîne dans les membranes cellulaires (Ailhaud et Gueset, 2004 ; Ailhaud et *al.*, 2006).

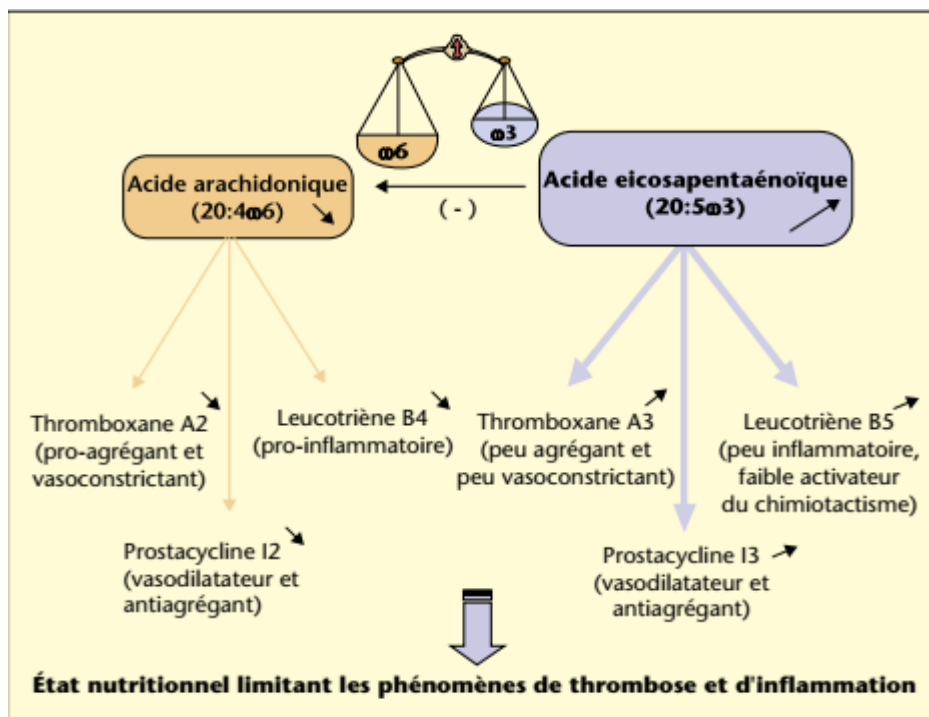


Figure 15. Conséquences d'un apport alimentaire déséquilibré en oméga 6/oméga 3 sur la biosynthèse des AGPI à longue chaîne (Guesnet et *al.*, 2005).

II.5.1. Déséquilibre d'apport alimentaire en oméga 6 et oméga 3

Les médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes, leucotriènes, lipoxines, etc.) sont synthétisés en plus grande quantité que ceux de la famille des oméga-3 (Figure 16). Leurs propriétés fonctionnelles (telles que l'activité pro-agrégante du thromboxane A2 et l'activité inflammatoire du leucotriène B4) et leur haute disponibilité biologique à faible concentration favorisent les processus thrombotiques, allergiques et inflammatoires. Consommer une alimentation équilibrée en AGPI ou une alimentation riche en acides gras oméga-3 à longue chaîne tels que les poissons gras (acide eicosapentaénoïque) réduit l'absorption d'acide arachidonique dans les membranes cellulaires par inhibition compétitive (biodisponibilité réduite) et a donc des effets bénéfiques et limite la transformation de ces derniers en médiateurs actifs. En effet, certains médiateurs de l'acide eicosapentaénoïque présentent des propriétés antagonistes ou sont moins actifs biologiquement que ceux dérivés de l'acide arachidonique, ils réduisent l'agrégation plaquettaire (par exemple le thromboxane A3 a une faible activité pro-agrégation et vasoconstrictrice) et atténuent les réponses inflammatoires (le leucotriène B5 a une faible activité pro-inflammatoire et chimiotactique) (Figure 16) (Simpoulos, 1992). Ces effets bénéfiques sont attribués à une synthèse plus faible de médiateurs lipidiques à partir de l'acide eicosapentaénoïque qu'aux dérivés de l'acide arachidonique et à une production globale limitée d'eicosanoïdes spécifiques (par exemple la prostacycline) des séries oméga-6 et oméga-3. Par conséquent, l'apport alimentaire en AGPI peut affecter l'incidence des maladies cardiovasculaires (y compris l'athérosclérose, les maladies coronariennes et les maladies cérébrovasculaires) et est inflammable. La spécificité des propriétés bénéfiques des oméga-3 dans l'alimentation humaine a été révélée il y a une trentaine d'années par des observations épidémiologiques comparatives d'Esquimaux groenlandais et de Danois. Ces observations indiquent une faible prévalence des maladies cardiovasculaires et inflammatoires dans la population inuite, où l'apport en graisses animales est exclusivement dû à l'apport des animaux marins et des omégas à longue chaîne riches en acides gras 3 (acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque). Des études épidémiologiques observationnelles publiées depuis ont confirmé l'intérêt de cette famille d'AGPI à cet égard, une association négative entre l'apport en poisson et/ou en oméga-3 (acides gras précurseurs et à longue durée d'action) a été identifiée. Dérivés de la chaîne) et l'incidence des maladies cardiovasculaires ont été identifiées dans la plupart des études d'intervention secondaires (Astorg *et al.*, 2006). Outre la régulation de la production d'eicosanoïdes, d'autres mécanismes sont impliqués dans les propriétés bénéfiques des oméga-3 au niveau cardiovasculaire, notamment l'inhibition de la production de cytokines (par exemple, les interleukines 1 et 6, qui régulent l'agrégation plaquettaire). Molécules d'adhésion à

l'endothélium vasculaire), le fibrinogène, le PAF (platelet activating factor) etc. (Simpoulos, 1992). L'acide docosahexaénoïque pourrait également jouer un rôle cardioprotecteur en raison de ses effets antihypertenseurs et antiarythmiques (Grynberg, 2005).

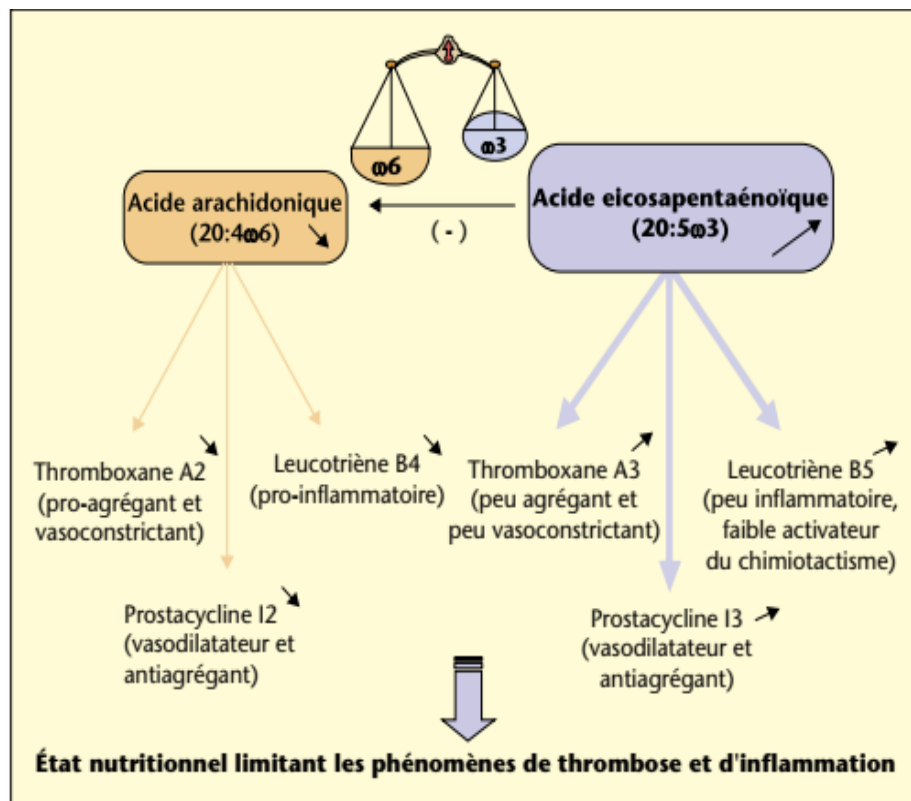


Figure 16. Apport alimentaire en oméga 6 et oméga 3 et synthèse des principaux médiateurs oxygénés (Guesnet et *al.*, 2005).

Chapitre III :
Action des ω -3 et ω -6 sur la
santé humaine

Chapitre III. Action des ω -3 et ω -6 sur la santé humaine

Le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité, l'ostéoporose et les fractures osseuses sont des maladies chroniques majeures liées à l'alimentation et à l'activité physique. Parmi les sources alimentaires, les lipides jouent un rôle essentiel dans la prévention et l'apparition de toutes ces maladies. Les quantités relatives d'AG n-3 et n-6 consommées sont considérées comme très importantes. Les effets protecteurs des AGPI n-3 sont médiés par des modifications des propriétés des cellules cancéreuses en diminuant leur prolifération, leur invasion et leur métastase tout en augmentant leur apoptose. En outre, ils affectent les cellules hôtes en régulant l'inflammation, la réponse immunitaire et l'angiogenèse (Berquin et *al.*, 2008). Le DHA joue un rôle clé dans le maintien de la fluidité des membranes de la rétine et du cerveau, ce qui est essentiel au bon fonctionnement des fonctions neurologiques et cognitives (Stillwell et Wassall, 2003). En outre, l'ARA, l'EPA et le DHA sont convertis en eicosanoïdes qui peuvent réguler divers ensembles de processus homéostatiques et inflammatoires liés à de nombreuses maladies, notamment l'infection, l'inflammation, le cancer et les maladies cardiovasculaires (Dennis et Norris, 2015). Étant donné que les eicosanoïdes dérivés des AGPI-LC n-6 sont pro-inflammatoires tandis que les eicosanoïdes dérivés des AGPI-LC n-3 ont des activités anti-inflammatoires, la quantité d'AG n-6 et n-3 dans l'alimentation d'une personne affecte largement la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

III.1. Inflammation

L'inflammation est une composante essentielle et normale du mécanisme de défense de l'hôte contre les organismes pathogènes et de la réponse aux blessures. L'inflammation crée un environnement hostile aux agents pathogènes, initie la destruction des agents pathogènes et induit des changements dans le métabolisme de l'hôte (Jaqueline et *al.*, 2018).

De nombreux types de cellules sont impliqués dans la réponse inflammatoire. En outre, la réponse implique la production d'un grand nombre de médiateurs chimiques et les réponses à ces médiateurs (Calder et *al.*, 2009 ; Calder et *al.*, 2013). Les premières étapes de la réponse inflammatoire sont l'augmentation de l'apport sanguin au site de l'inflammation et l'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire. Cela permet au plasma et aux grosses molécules de traverser l'endothélium, délivrant ainsi des médiateurs solubles sur le site de l'inflammation. Les leucocytes (globules blancs) migrent de la circulation sanguine vers les tissus environnants. Ce processus est favorisé par la libération de substances chimiques qui agissent comme des chimio-attractants des leucocytes à partir du site de l'inflammation et par la régulation à la hausse des molécules d'adhésion sur l'endothélium qui permettent

l'attachement transitoire des leucocytes à l'endothélium. Les leucocytes nouvellement arrivés et activés libèrent ensuite des médiateurs chimiques sur le site de l'inflammation (Figure 17). Ces médiateurs peuvent être des lipides (prostaglandines (PG), leucotriènes (LT), endocannabinoïdes, facteur d'activation plaquettaire), des peptides (cytokines, chimiokines), des espèces réactives de l'oxygène (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène), des dérivés d'acides aminés (histamine, monoxyde d'azote, oxyde nitrique, etc.) et des enzymes (protéases matricielles) en fonction des types de cellules présentes, de la nature du stimulus inflammatoire, du site anatomique concerné et du stade de la réponse inflammatoire. Les PG et les LT sont formés à partir de l'acide arachidonique (ARA ; 20 :4n-6), un acide gras oméga-6, ce qui suggère que la nutrition en acides gras peut jouer un rôle dans la promotion ou la suppression des processus inflammatoires (Jaqueline et *al.*, 2018).

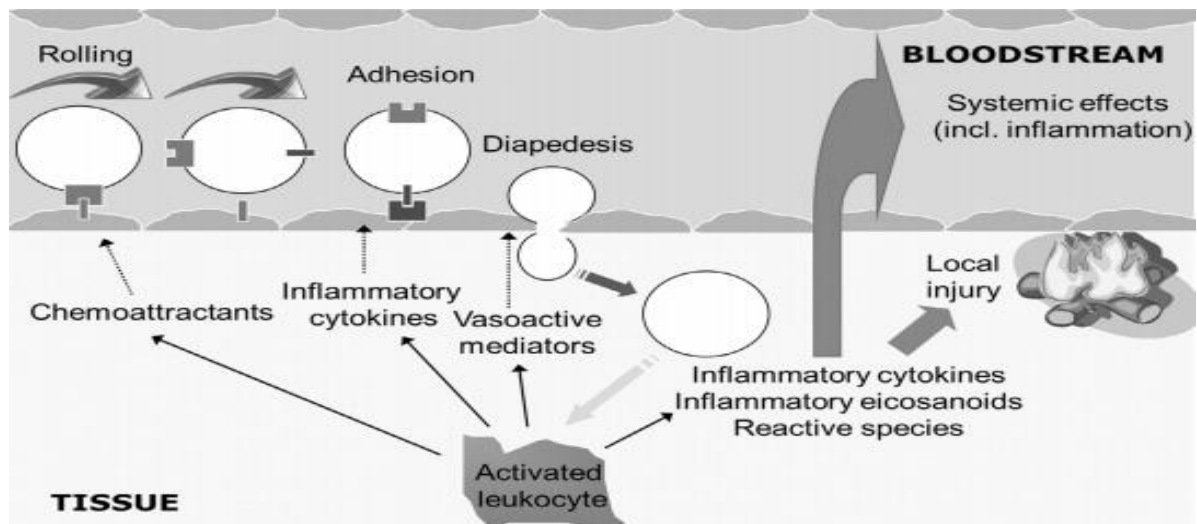


Figure 17. Schéma simplifié de l'inflammation (Calder et *al.*, 2006).

III.1.1. Interaction entre les AGPI ω -6 et ω -3 et impact sur l'inflammation

Les AGPI oméga-3 EPA et DHA sont généralement considérés comme anti-inflammatoires (Calde, 2015 ; Calder, 2017), comme favorisant la résolution de l'inflammation (Bannenberg et Serhan, 2010 ; Dalli et *al.*, 2013) et comme diminuant la douleur dans les conditions inflammatoires (Goldberg et Katz, 2007 ; Ramsden et *al.*, 2013). On pense qu'ils y parviennent en partie en remplaçant l'ARA dans les phospholipides membranaires et par l'inhibition compétitive du métabolisme de l'ARA (Calde, 2015 ; Calder, 2017), en détournant le métabolisme des puissants eicosanoïdes pro-inflammatoires dérivés de l'DHA et du EPA vers les médiateurs lipidiques.

Dans le même ordre d'idées, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les effets anti-inflammatoires de l'EPA et du DHA ont été renforcés lorsque la consommation

d'ARA a été réduite (Adam *et al.*, 2003). Cela suggère que la diminution de l'ARA renforce l'efficacité de l'EPA et du DHA. Cela est logique car l'ARA et les AGPI oméga-3 sont en concurrence directe pour le métabolisme (par exemple par la phospholipase A2 et les enzymes COX et LOX) et leurs médiateurs sont en concurrence pour les récepteurs. L'ampleur de cette compétition dépend de la concentration des substances en compétition et de l'affinité relative des enzymes et des récepteurs pour les différents substrats et ligands (Wada *et al.*, 2007). En outre, il a été démontré que l'AL limite la synthèse de l'EPA à partir de l'acide alpha-linolénique chez l'homme (Chan *et al.*, 1993), une voie qui est déjà considérée comme inefficace chez l'homme (Baker *et al.*, 2016). Cependant, les AGPI oméga-6, y compris l'ARA, produisent non seulement des eicosanoïdes pro-inflammatoires, mais aussi des médiateurs lipidiques qui jouent un rôle important dans la résolution de l'inflammation. Ainsi, l'interaction entre les AGPI oméga-3 et oméga-6 et leurs dérivés dans le contexte de l'inflammation est complexe et n'est pas entièrement élucidée.

III.1.2. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune qui provoque une inflammation chronique des articulations et leur destruction progressive (Zhou *et al.*, 2016).

Le mécanisme exact par lequel le système immunitaire de l'organisme attaque les articulations n'est toujours pas clair, mais de nombreuses études ont montré qu'en plus de l'étiologie immunologique, il y a des altérations de différentes voies métaboliques. Les changements métaboliques plasmatiques peuvent clarifier le mécanisme pathologique (Zhou *et al.*, 2016). Plusieurs études ont montré une association entre l'inflammation synoviale et l'augmentation de la concentration d'acides gras libres dans le plasma, ce qui démontre que le métabolisme des graisses est accéléré dans la polyarthrite rhumatoïde (Brouwers *et al.*, 2016). Plusieurs de ces acides gras sont liés à l'inflammation et pourraient être considérés comme un marqueur de l'inflammation arthritique à différents stades (Zhou *et al.*, 2016). L'un de ces acides gras, l'acide stéarique, a été trouvé à des niveaux plus élevés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde établie que chez les patients aux premiers stades de la maladie (Riguez *et al.*, 2016).

L'effet protecteur de l'acide docosahexaénoïque, un acide gras polyinsaturé oméga-3, est reconnu dans de nombreux types de conditions inflammatoires chroniques, car cet acide gras peut être métabolisé en médiateurs lipidiques bioactifs ayant des activités anti-inflammatoires. Une concentration élevée d'AGPI oméga-3 est corrélée à un nombre réduit de raideurs matinales, de gonflement des articulations, de douleur ou d'activité de la maladie. Il a également été démontré que ces acides gras peuvent réduire l'incidence et la gravité de l'arthrite

induite par le collagène. Outre leurs propriétés anti-inflammatoires, ils inhibent la formation d'espèces réactives de l'oxygène et l'induction du récepteur du facteur de nécrose tumorale de type I (TNFRI) par les AA. Ils ont un effet modulateur immunitaire et peuvent affecter à la fois la fonction des cellules T et celle des cellules B (Brouwers *et al.*, 2016). Un autre biomarqueur de l'inflammation peut être considéré comme l'indice oméga-3. Les médiateurs de l'inflammation, la protéine C-réactive, les monocytes et les neutrophiles, sont inversement corrélés au DHA, à l'indice oméga-3 et aux AGPI oméga-3 totaux (Olliver *et al.*, 2016).

III.1.3. Maladies graves et septicémie

Le sepsis est une maladie potentiellement mortelle dans laquelle une réponse inflammatoire exagérée, provoquée par une infection non contrôlée, cause des lésions aux organes de l'hôte (Arnalich *et al.*, 2000).

Les patients atteints de maladie critique et de sepsis présentent une activation accrue de NF- κ B dans les cellules mononucléaires sanguines (Arnalich *et al.*, 2000) et des concentrations circulantes élevées de cytokines inflammatoires (Arnalich *et al.*, 2000 ; Andaluz *et al.*, 2012), ces dernières étant prédictives de la mortalité (Bozza *et al.*, 2007 ; Arnalich *et al.*, 2000), ce qui établit un lien direct entre l'inflammation et l'issue défavorable. Le phénomène peut être imité, en partie, par l'administration de lipopolysaccharide (LPS) à des animaux de laboratoire (Pfeffer *et al.*, 1993), bien que le LPS soit stérile. Dans ces modèles d'endotoxémie, les AGPI n-3 atténuent la réponse métabolique (Pomposelli *et al.*, 1989), diminuent la réponse inflammatoire (Sadeghi *et al.*, 1999) et améliorent la survie (Mascioli *et al.*, 1988 ; Mascioli *et al.*, 1989). La perfusion intraveineuse d'émulsions lipidiques contenant de l'huile de poisson comme source d'AGPI n-3 chez des patients âgés gravement malades a diminué la concentration circulante de TNF- α et augmenté la concentration de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Barros *et al.*, 2014). Les patients septiques recevant de l'huile de poisson par voie intraveineuse présentaient un taux d'IL-6 circulant plus faible, un meilleur échange gazeux et une durée d'hospitalisation plus courte que les patients du groupe témoin (Barbosa *et al.*, 2010). Les méta-analyses des études portant sur l'administration d'huile de poisson par voie intraveineuse à des patients gravement malades sont généralement favorables, même si elles présentent quelques incohérences (Calder et Deckelbaum, 2013). Dans leur méta-analyse, Manzanares *et al.*, (2015) ont conclu que " les émulsions lipidiques contenant de l'huile de poisson peuvent être associées à une réduction des infections et également à une réduction de la durée de ventilation et de la durée du séjour à l'hôpital ".

III.1.4. Maladies inflammatoires de l'intestin

Les MICI sont classées comme un groupe de maladies systémiques chroniques dont la pathologie n'est pas claire et qui provoquent une inflammation du tube digestif, notamment la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) (Lucendo et Rezende, 2009).

Si les facteurs environnementaux jouent effectivement un rôle important dans l'étiologie de la maladie, l'attention s'est récemment portée sur divers facteurs alimentaires et nutritionnels, en particulier les composants lipidiques de l'alimentation, en tant que déclencheurs des MICI, (Lucendo et Rezende, 2009 ; Cachman et Shanahan, 2003). Il est difficile de suggérer que les influences alimentaires ou la supplémentation peuvent réduire l'incidence des MICI ou avoir un impact bénéfique (par le biais d'effets anti-inflammatoires) sur la progression de la maladie car, comme de nombreuses maladies chroniques, les MICI sont multifactorielles. Malgré cela, une prévalence plus faible des MICI a été observée en cas de consommation de régimes riches en AGPI-LC n-3 dérivés d'huiles de poisson, comme chez les Esquimaux du Groenland (Kromann et Green, 1980 ; Bang et *al.*, 1980). Il a également été rapporté que les patients atteints de MICI qui complètent leur alimentation avec des AGPI n-3 présentent des actions anti-inflammatoires, avec une diminution de la production de LTB₄ par les neutrophiles et la muqueuse colique, résultant de l'incorporation des AGPI n-3 dans les tissus de la muqueuse intestinale (Simizu et *al.*, 2003 ; Hawthorne et *al.*, 1992).

Une étude récente utilisant des souris knock-out IL-10 (souris qui développent spontanément une colite) a démontré une réduction significative de l'inflammation colique lorsqu'elles sont nourries avec de l'huile de poisson riche en AGPI n-3 par rapport aux souris nourries avec de l'huile de maïs riche en AGPI n-6 (Chapkin et *al.*, 2007). Au Japon, l'augmentation de l'incidence des MICI est corrélée à l'augmentation de l'apport alimentaire en AGPI n-6 (Sakamoto et *al.*, 2005 ; Shoda et *al.*, 1996). Il est important de noter que si les AGPI n-3 entraînent une diminution de la production de LTB₄ par les neutrophiles et la muqueuse colique (Simizu et *al.*, 2003 ; Hawthorne et *al.*, 1992) le métabolisme des AA augmente la production de LTB₄ dans la muqueuse intestinale enflammée des MICI (Sharon et Stenson, 1984). Un rapport plus récent a démontré une prévalence anormale des enzymes qui coordonnent la production de LTB₄ à partir d'AA dérivés de la membrane dans les biopsies de MICI actives. Le recrutement de neutrophiles et d'autres leucocytes dans la muqueuse intestinale des MICI, observé lors de lésions coliques, pourrait être le résultat direct de la capacité accrue à générer de la LTB₄ à partir d'AA (Jupp et *al.*, 2007). La littérature montre clairement que les AGPI n-3 ont un effet positif sur la réduction du risque de MICI (Belluzzi et *al.*, 1996 ; Sijbeni et Calder, 2007).

III.2. Obésité

Des études expérimentales ont suggéré que les acides gras oméga-3 et oméga-6 peuvent avoir des effets divergents sur la prise de masse grasse par le biais de mécanismes d'adipogenèse (Amri *et al.*, 1994), d'homéostasie lipidique (Jump *et al.*, 1994 ; Clarke et Jump, 1997) de l'axe cerveau-intestin-tissu adipeux (Schwinkendorf *et al.*, 2011) et de l'inflammation systémique (James *et al.*, 2000). Les métabolites de l'AA (20 :4 ω -6) jouent un rôle important dans la différenciation terminale des préadipocytes en adipocytes matures (Gaillard *et al.*, 1989). Cet effet peut être inhibé par les acides gras oméga-3 à plusieurs étapes (Corey *et al.*, 1983 ; Mirnikjoo *et al.*, 2001). Les acides gras oméga-6 augmentent la teneur en triglycérides cellulaires en augmentant la perméabilité des membranes (Hennig et Watkins, 1989), tandis que les acides gras oméga-3 réduisent le dépôt de graisse dans les tissus adipeux en supprimant les enzymes lipogéniques et en augmentant la β -oxydation (Ukropec *et al.*, 2003). En outre, les acides gras oméga-6 et oméga-3 modulent différemment l'axe cerveau-intestin-tissus adipeux (Schwinkendorf *et al.*, 2011) et les propriétés inflammatoires des eicosanoïdes en aval, qui affectent finalement la différenciation préadipocytaire et la croissance de la masse grasse (Lepperdinger, 2011). Les adipocytes blancs stockent l'énergie sous forme de triglycérides tandis que les adipocytes bruns dissipent l'énergie des triglycérides en produisant de la chaleur.

Chez les rongeurs et probablement chez l'homme, les deux types d'adipocytes participent à l'équilibre énergétique total. En modifiant les taux de différenciation et de prolifération des adipocytes, les différences de composition en acides gras des graisses alimentaires peuvent également contribuer au développement du tissu adipeux, en particulier en ce qui concerne l'apport relatif en acides gras oméga-6 et oméga-3. Le rapport oméga-6/oméga-3 détermine la disponibilité de l'oméga-6-AA dans le tissu adipeux et donc le niveau de diverses prostaglandines dérivées des voies médiées par la cyclo-oxygénase, qui peuvent être bloquées par les acides gras oméga-3. Des études récentes ont montré que l'exposition périnatale de souris à un régime riche en acides gras oméga-6 (similaire au régime occidental) entraîne une accumulation progressive de graisse corporelle au fil des générations, ce qui est cohérent avec le fait que chez l'homme, le surpoids et l'obésité n'ont cessé d'augmenter au cours des dernières décennies et qu'ils apparaissent plus tôt dans la vie (Birch *et al.*, 2002 ; Massiera *et al.*, 2010). En outre, les prostaglandines E2 et F2 α , métabolites des AA, jouent un rôle inhibiteur dans le processus de brunissement des cellules adipeuses blanches converties en cellules adipeuses brunes dissipatrices d'énergie, qui joueraient un rôle dans le contrôle de l'équilibre énergétique en réduisant le poids corporel (Bisani *et al.*, 2015 ; Matias et Di marzo, 2010).

Un apport élevé en acides gras oméga-6 pendant la période périnatale est associé à une augmentation de l'adiposité chez la progéniture. Un taux élevé d'acides gras oméga-6/oméga-3 dans les phospholipides de la membrane des globules rouges du cordon ombilical ont été associé à une forte épaisseur du pli cutané sous-scapulaire à l'âge de 3 ans (Dionahie et *al.*, 2011).

Des études animales et humaines ont montré que la supplémentation en EPA et en DHA peut protéger contre l'obésité et réduire la prise de poids chez les animaux et les humains déjà obèses (Buckley et Howe, 2009). Plus précisément, des études ont démontré une réduction de la graisse viscérale (épididymaire et/ou rétropéritonéale) chez des rats nourris avec des régimes riches en lipides incorporant des AGPI oméga-3 (Baillie et *al.*, 1999 ; Perez-matute et *al.*, 2007 ; Hassanali et *al.*, 2010 ; Hainault et *al.*, 1993 ; Ruzickova et *al.*, 2004), et l'effet était dépendant de la dose (Belzung et *al.*, 1993). La réduction de la graisse viscérale était associée à une diminution de la taille (Belzung et *al.*, 1993 ; Parrish et *al.*, 1990) et du nombre d'adipocytes (Ruzickova et *al.*, 2004). Il a été démontré que les régimes riches en acides gras oméga-6 augmentent le risque de résistance à la leptine, de diabète et d'obésité chez l'homme et les rongeurs (Phillips et *al.*, 2010 ; Nurnberg et *al.*, 2011). Les AA altèrent la signalisation de la leptine hypothalamique et l'homéostasie énergétique chez les souris (Cheng et *al.*, 2015). Le rôle inhibiteur de l'AA a été suggéré dans l'expression et la production de leptine basale et stimulée par l'insuline (Nuernberg et *al.*, 2011).

III.3. Diabète

Le diabète peut être dû à l'inhibition de l'activité de la delta-6-désaturase qui est la première enzyme dans le métabolisme de l'AL et de l'ALA (Poisson, 1985). Le traitement à l'AGL a augmenté la teneur en AGL, DGLA et AA dans les phospholipides plasmatiques qui sont réduits dans le diabète (Cameron et *al.*, 1991). Les compositions en acides gras des lipides microsomaux du plasma et du foie ne sont pas des indices fiables du delta 6-désaturase dans le diabète (Brown et *al.*, 2000). L'acide alpha-lipoïque et l'acide gamma-linolénique interagissent en synergie pour améliorer la relaxation neurogène médiée par le NO et dépendante de l'endothélium des corps caverneux dans le diabète expérimental (Keegan et *al.*, 2001). La combinaison d'ALA, d'acide ascorbique-6-palmitate (AA6P) et d'huile de poisson a supprimé le stress oxydatif en améliorant le recyclage du disulfure de glutathion (GSSG) en glutathion réduit (GSH) dans les érythrocytes de rats diabétiques (Yilmaz et *al.*, 2002 ; Nettleton et Katz, 2005) ont étudié les avantages pour la santé d'une consommation de 1 à 2 g/jour d'AGPI LC ω -3 dans le cadre d'une modification du mode de vie en cas de résistance à l'insuline.

Une augmentation de l'activité des Delta 9- et Delta 6-désaturases, de l'élongase, et une diminution de la teneur en oméga-3 C20 :5 dans les phospholipides, suivies d'une augmentation

de la teneur en triglycérides du cerveau, a été observée chez les rats diabétiques (Malaisse et *al.*, 2006). L'apport alimentaire en acides gras oméga-3 a réduit le risque d'auto-immunité des îlots de Langerhans (IA). Chez les enfants présentant un risque génétique accru de diabète de type 1 (Norris et *al.*, 2007). Les activités bénéfiques des AGPI ω -3 sur les fonctions des cellules T dans le diabète de type I pourraient être attribuées à leur et à la modulation de la sécrétion de cytokines, ainsi qu'à l'amélioration de l'état oxydatif intracellulaire (Merzouk et *al.*, 2008). Une plus grande consommation d'AGCL et de poisson réduit le risque de diabète sucré de type 2 (Kaushik et *al.*, 2009).

Le rapport ω -6/ ω -3 du régime alimentaire maternel pendant la gestation et la lactation plutôt que celui de la progéniture après le sevrage, affecte fortement le développement d'un diabète manifeste chez les souris diabétiques non obèses (NOD) (Kagohashi et *al.*, 2010). Une association inverse entre la consommation de poisson et de crustacés et le diabète de type 2 (DT2) chez les femmes. Cependant, les preuves de l'effet néfaste de la consommation de poisson dans cette population n'ont pas été démontrées observées (Villegas et *al.*, 2011). Une dose élevée d'AGPI ω -3 pourrait réduire la sensibilité à l'insuline (SI), mais une dose plus faible d'AGPI ω -3 a influencé positivement la composition corporelle et le métabolisme lipidique (Crochemore et *al.*, 2012). Un traitement précoce aux acides gras ω -3 a permis d'améliorer la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints ou non de diabète de type 2, dans un contexte de traitements contemporains modifiant le risque cardiovasculaire (Poole et *al.*, 2013). Des concentrations élevées de ω -3 ou un rapport élevé de ω -3/ ω -6 ont des effets protecteurs contre l'altération de la fonction rénale dans le diabète de type 2 (Chung et *al.*, 2014).

III.4. Les maladies cardiovasculaires (MCV)

Les MCV sont la principale cause de décès dans le monde. La thrombose est la pathologie sous-jacente la plus courante des cardiopathies ischémiques, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des thromboembolies veineuses (TEV), les trois principaux troubles cardiovasculaires (Ischfw, 2014 ; Mackman et Triggers, 2008).

L'adhésion et l'agrégation des plaquettes sur le site d'une lésion vasculaire sont des événements clés nécessaires à la formation d'un bouchon plaquettaire et à l'arrêt du saignement (hémostase). Toutefois, ce processus peut également avoir des conséquences pathologiques (thrombose). La thérapie antiplaquettaire a été largement utilisée dans la prévention et la gestion de la thrombose occlusive dans les vaisseaux sanguins athérosclérotiques, la principale cause des événements ischémiques (Ischfw, 2014 ; Mackman et Triggers, 2008).

Dans des circonstances normales, les plaquettes circulantes sont dans un état de repos ressemblant à une forme discoïde dans la circulation sanguine, mais toujours prêtes à sauvegarder l'intégrité vasculaire en répondant à toute perturbation de la paroi endothéliale vasculaire. En cas de lésion vasculaire, les cellules endothéliales des parois des vaisseaux sont perturbées et exposent les protéines de la matrice sous-endothéliale. Ce processus déclenche l'adhésion plaquettaire, puis l'activation et l'agrégation des plaquettes sur le site de la lésion vasculaire, ce qui est un événement clé nécessaire à la formation du bouchon plaquettaire (appelé hémostase primaire) pour arrêter le saignement (Figure 18) (Jackson, 2007).

Les plaquettes activées fournissent également des membranes de surface cellulaire procoagulantes pour activer la cascade de la coagulation, une série de réactions enzymatiques pour générer de la thrombine conduisant finalement à la formation d'un caillot de fibrine (appelé hémostase secondaire) pour sceller la fuite de sang dans le vaisseau (Bernt *et al.*, 2014 ; Monroe *et al.*, 2002). Ainsi, les plaquettes ne jouent pas seulement un rôle bien établi dans l'hémostase primaire (adhésion, activation et agrégation plaquettaire) ; elles contribuent aussi activement à la génération de thrombine, l'agoniste plaquettaire le plus puissant connu pour amplifier le processus d'hémostase secondaire (Monroe *et al.*, 2002). Le processus d'interaction des plaquettes avec la paroi du vaisseau et la matrice sous-endothéliale est réalisé grâce à l'implication de nombreux récepteurs plaquettaires et de leurs ligands correspondants (Freedman, 2009).

Après une lésion vasculaire, les protéines sous-endothéliales (principalement le collagène et le facteur de marque von will (FVW)) sont exposées, ce qui incite les plaquettes en circulation à s'attacher et à adhérer au site de la lésion vasculaire. Le processus d'adhésion plaquettaire est médié par la liaison des récepteurs GPIIb-IX-V de la surface plaquettaire au FVW immobilisé sur le collagène de la paroi vasculaire lésée. Il en résulte une phase d'activation au cours de laquelle l' α IIb β 3 subit un changement de conformation vers sa forme active et la libération du solvant. Forme active et la libération des agonistes solubles (ADP et TxA2) à partir des granules denses et α - des plaquettes. L'agrégation plaquettaire est médiée par la liaison de l' α IIb β 3 au fibrinogène et/ou à d'autres ligands dans le plasma. Simultanément à l'agrégation plaquettaire, la coagulation est initiée pour assurer la formation d'un caillot hémostatique stable. Le processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire conduit également à la formation de thrombus occlusifs qui entraînent l'occlusion des vaisseaux au niveau de la plaque rompue dans des conditions pathologiques (Figure 18) (Adili *et al.*, 2018).

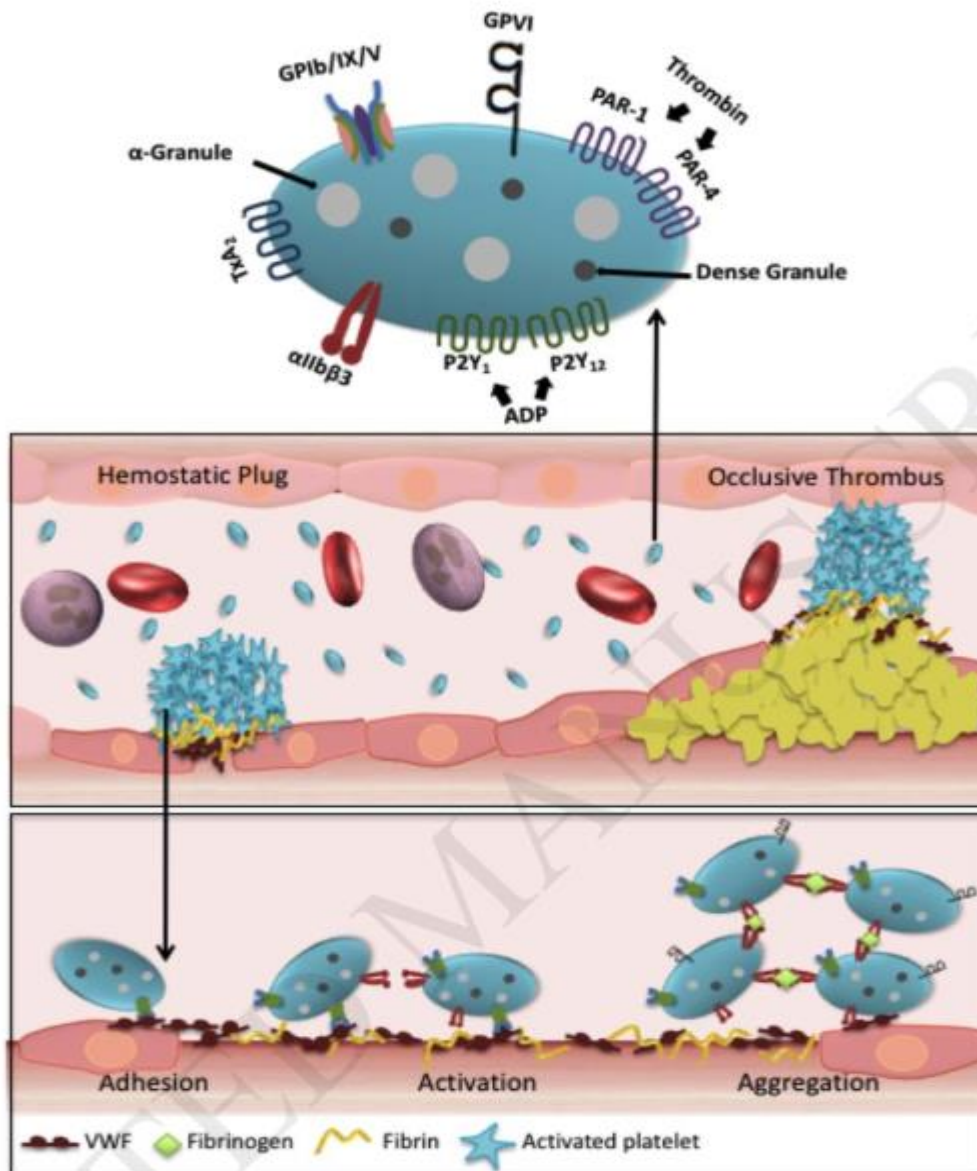


Figure 18: Rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose (Adili et al., 2018).

III.4.1. Thérapie antiplaquettaire dans les MCV

L'activation et l'agrégation des plaquettes jouent un rôle central dans la formation de thrombus artériels, qui entraînent des événements thrombotiques aigus, tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique. Les médicaments antiplaquettaire constituent le traitement de première ligne des maladies cardiovasculaires, tant pour la prévention que pour le traitement des événements thrombotiques. Les thérapies antiplaquettaire actuelles inhibent la fonction plaquettaire en ciblant les enzymes plaquettaire (phosphodiesterase, cyclooxygénase), les récepteurs (purinergiques, prostaglandines, récepteurs activés par la protéase, thromboxane) et les glycoprotéines (α IIb β 3, GPVI, FVW, GPIb) (Yeung et Holinstat, 2012 ; Holinstat et Reheman, 2015). L'aspirine est de loin le traitement antiplaquettaire le plus utilisé et agit en inhibant de manière irréversible la COX-1

plaquettaire pour bloquer le thromboxane A2 (TXA2) plaquettaire ; cependant, elle n'empêche pas l'activation plaquettaire qui se produit via diverses voies de signalisation indépendantes du TXA2. C'est pourquoi un certain nombre d'autres réactifs antiplaquettaires ont été mis au point pour surmonter les limites de l'aspirine.

Plus récemment, la 12-lipoxygénase (12-LOX), une oxygénase principalement exprimée dans les plaquettes humaines, apparaît comme une cible antiplaquettaire potentielle (Tourdot et Holinstat, 2017). Métabolites bioactifs, l'acide 12-(S) hydroperoxyeicosatétraénoïque (12-HPETE) et l'acide 12-(S) -hydroxyeicosatétraénoïque (12-HETE). 12-HETE qui régulent un certain nombre de processus biologiques tels que l'activation des intégrines, l'hypertension vasculaire (Steele *et al.*, 1999 ; Ghosh et Myers, 1998). Il a été démontré que les produits métaboliques de la 12-LOX formés pendant l'activation des plaquettes jouent un rôle dans l'activation des plaquettes, la génération de thrombine et la sécrétion de granules *in vitro* et *ex vivo*, ce qui suggère un rôle de la 12-LOX dans la régulation de la fonction plaquettaire, ainsi que dans l'hémostase et la formation de thrombus *in vivo* (Ikei *et al.*, 2012).

III.4.2. Acides gras ω -3 et fonction plaquettaire

Il a été rapporté que les AGPI ω -3 s'incorporent dans les phospholipides de la membrane plaquettaire, entraînant une réduction concomitante des AGPI ω -6 ainsi qu'une augmentation de l'EPA (Lev *et al.*, 2010), qui peut alors entrer en compétition avec l'AA et inhiber la voie de la cyclo-oxygénase-1. La diminution de l'agrégation plaquettaire par les AGPI ω -3 a également été attribuée à une diminution du thromboxane A2 et à une augmentation des prostaglandines, des thromboxanes (Wander et Patton., 1991) et de la synthèse de l'oxyde nitrique dans les cellules endothéliales (Abeywardena et Head., 2001). Une étude récente a également montré que les métabolites lipidiques dérivés des AGPI ω -3 peuvent provenir de la diaphonie entre les voies métaboliques des endocannabinoïdes et du cytochrome P450 (CYP) époxygénase. Les époxydes ω -3 endocannabinoïdes époxyeicosatétraénoic acid-ethanolamide (EEQ-EA) et epoxydocosapentaénoic acid-ethanolamide (EDP-EA) dérivés du DHA et de l'EPA, respectivement, exercent une action anti-inflammatoire, vasodilatatrice et modulent réciproquement l'agrégation plaquettaire (Mcdougale *et al.*, 2017).

Les preuves de la cardioprotection dans les études publiées proviennent de nombreuses sources, y compris des études épidémiologiques analysant des populations ayant un apport alimentaire élevé en AGPI ω -3 (Fleming et Etherton, 2014). Les preuves les plus solides d'un effet bénéfique des graisses ω -3 sont principalement liées au cœur (Duda *et al.*, 2009). La supplémentation en AGPI ω -3 aurait plusieurs effets bénéfiques, notamment une réduction de

la mortalité cardiovasculaire (Marchioli *et al.*, 2002 ; Tavazzi *et al.*, 2008), une amélioration du profil lipidique (Bays *et al.*, 2008 ; Singer et Wirth, 2004), des effets anti-inflammatoires (Calder, 2012), une réduction des arythmies cardiaques (Singer et Wirth, 2004), des mécanismes vasodilatateurs (Mori *et al.*, 2000) et des effets antiplaquettaires (Gajos *et al.*, 2010). L'essai OPERA n'a montré aucune modification du nombre ou de la gravité des événements de fibrillation auriculaire ou des incidents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (Mozaffarian *et al.*, 2012) ; en outre, l'étude Risk and Prevention Study (2014) et les essais Alpha Omega (Kromhout *et al.*, 2010) n'ont montré aucune modification des incidents de mortalité d'origine cardiovasculaire, et l'essai OMEGA-PAD I (Grounon *et al.*, 2015) n'a montré aucune altération des fonctions des cellules endothéliales vasculaires. Begg *et al.*, (2012) ont passé en revue plusieurs études interventionnelles et ont largement conclu que les AGPI ω -3 peuvent apporter un bénéfice clinique, mais le degré et la nature de la cardioprotection des AGPI ω -3 restent incertains. La thrombose, comme beaucoup d'autres paramètres examinés dans les essais cliniques axés sur les AGPI ω -3, présente également des résultats mitigés (Mozaffarian *et al.*, 2012 ; Thorngren et Gustafson, 1981 ; Wachira *et al.*, 2014). Bien qu'il ait été démontré que la supplémentation en AGPI ω -3 réduisait l'agrégation et l'activation des plaquettes chez les sujets sains, une dose d'AGPI ω -3 plus élevée que celle recommandée peut être nécessaire en raison de l'hyperactivation des plaquettes et des conditions prothrombotiques comme dans les MCV (Figure 19).

III.4.3. Acides gras ω -6 et fonction plaquettaire

Les AGPI ω -6 constituent une autre classe d'acides gras essentiels qui sont des composants abondants des membranes cellulaires et servent de précurseurs aux médiateurs lipidiques bioactifs. L'AA est l'un des acides gras les plus abondants dans les membranes, les granules et les fractions solubles des plaquettes (Marcus, 1978).

L'AA est le précurseur du thromboxane et de la prostacycline, deux des composés les plus actifs liés à la fonction plaquettaire. Le rôle de l'AA dans la régulation de la fonction plaquettaire est largement étudié depuis des décennies. Il est bien démontré que la COX-1 oxyde l'AA pour générer des prostanoides (prostaglandines (PG) et thromboxanes (TX)) qui régulent la fonction plaquettaire (Tourdot *et al.*, 2014 ; Yeng *et al.*, 2017 ; Yeng *et al.*, 2016). Le TXA₂ libéré agit comme un agoniste soluble comme l'adénosine diphosphate (ADP) pour amplifier l'activation plaquettaire par l'intermédiaire de son récepteur thromboxane (TP α) sur les plaquettes et exerce des propriétés prothrombotiques (Yeng *et al.*, 2017). En revanche, il a été démontré que le PGI₂ (prostacycline), un vasodilatateur bien connu (Mahmoud *et al.*, 1984), active l'adénylate cyclase dans les plaquettes par l'intermédiaire du récepteur de la

prostacycline (IP), ce qui a pour effet de contrarier l'agrégation plaquettaire (Cheng et al., 2002). Il a été démontré que l'AGPI ω -6, DGLA, joue un rôle dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire *ex vivo*, bien que les oxylipines exactes produites par la cyclooxygénase-1 (COX-1) ou la 12-lipoxygénase plaquettaire responsables des effets inhibiteurs du DGLA sur la fonction plaquettaire ne soient pas claires (Figure 19) (Yeng et al., 2017 ; Frow et al., 1975 ; Yeng et al., 2016) Pendant longtemps, les effets antiplaquettaires du DGLA ont été principalement attribués aux métabolites prostanoïdes dérivés de la COX-1 (TXA1 et prostaglandine E1), bien que les produits de la COX-1 dérivés du DGLA soient produits en faibles quantités dans les plaquettes (Yeng et al., 2017 ; Frow et al., 1975 ; Yeng et al., 2016 ; Srivastava, 1978). Dans une étude antérieure, nous avons montré que les produits lipidiques bioactifs résultant de l'oxydation du DGLA par la 12-LOX, l'acide 12-(S) -hydroperoxy-8Z,10E,14Z-eicosatriénoïque (12(S)-HPETrE), et son produit réduit, le 12(S)-HETrE, entraînaient une atténuation significative de l'agrégation plaquettaire, de la sécrétion de granules, de l'activation α IIb β 3, de l'activation de Rap1 et de la rétraction du caillot médiée par un agoniste *ex vivo* (Ikei et al., 2012). L'AGPI ω -6, DGLA, présente des propriétés cardioprotectrices par le biais de sa forme lipidique oxydée réduite 12(S)-HETrE en inhibant l'activation plaquettaire et la thrombose *in vivo* par le biais d'un GPCR lié à G α s (Yeng et al., 2016). Ces résultats indiquent fortement que, comme le DGLA peut être oxydé de manière compétitive par les voies COX-1 ou 12-LOX, son effet inhibiteur sur la fonction plaquettaire peut être dicté par les produits oxylipiniques en aval de ces deux voies.

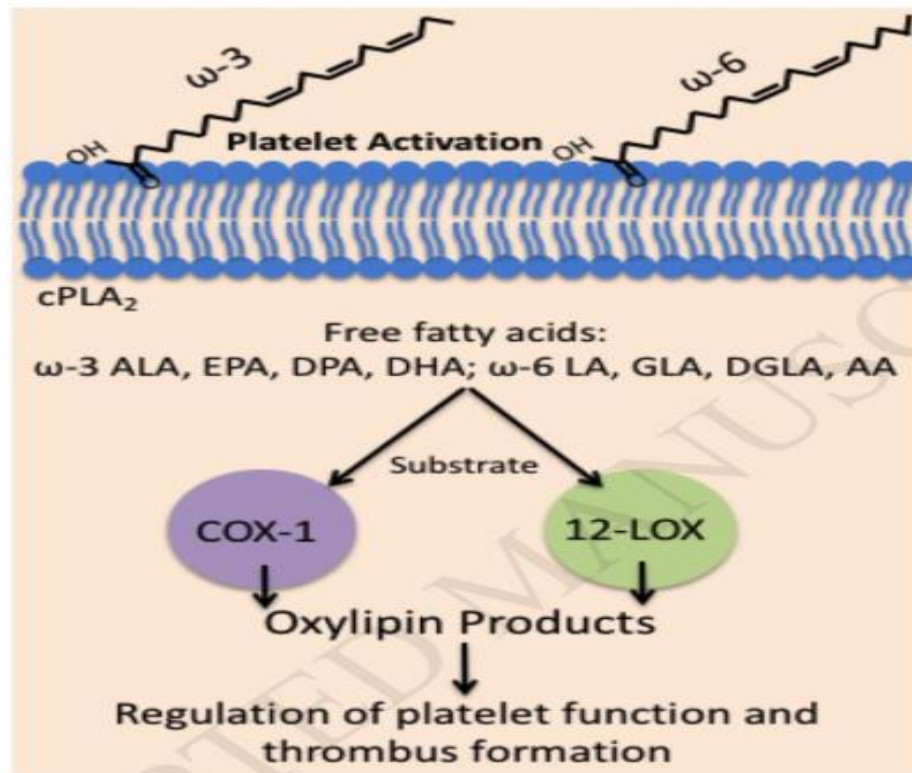


Figure 19. Régulation de la fonction plaquettaire et de la thrombose par les AGPI ω -3 et ω -6. Les AGPI sont un composant essentiel de la membrane phospholipidique des plaquettes, les principaux AGPI ω -3 et ω -6 étant oxygénés par deux importantes oxygénases (COX-1 et 12-LOX) pour produire des oxylipines dans les plaquettes. Les métabolites des oxylipines des AGPI ω -3 et ω -6 contribueront davantage à la régulation de la fonction plaquettaire dans l'hémostase et dans le système immunitaire (Adili *et al.*, 2018).

III.4.4. Effets sur lipoprotéines

La lipoprotéine (a) (Lp(a)) est une protéine génétiquement déterminée qui possède des propriétés athérogènes et thrombogènes. La structure moléculaire de l'apoprotéine Lp(a) est remarquablement similaire à celle du plasminogène. Les acides gras oméga-3 inhiberaient l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et contribueraient ainsi à la fibrinolyse (Barcelli *et al.*, 1985). Il était donc naturel de tester les effets des acides gras ω -3 sur les concentrations de Lp(a) (Simopoulos, 1989). Herrmann *et al.*, (1987) ont fait état d'une telle étude lors de la session de posters du NATO sur les acides gras alimentaires ω -3 et ω -6 : effets biologiques et importance nutritionnelle. Ces chercheurs ont étudié 62 patients de sexe masculin ayant subi un infarctus du myocarde 6 mois avant l'étude. L'ingestion d'huile de poisson a réduit la concentration de triglycérides, la tension artérielle et a entraîné une réduction significative du taux de Lp(a). Cette étude a fourni la première preuve que les acides gras ω -3 réduisaient la Lp(a). Schmidt *et al.*, (1991) ont montré que les acides gras ω -3 réduisaient les concentrations

sériques de Lp(a) lorsque les concentrations de Lp(a) étaient > 200 mg/L mais n'avaient pas d'effet < 200 mg/L.

Kostner et Herrmann, (1990) ont comparé les effets d'un concentré d'huile de poisson contenant (12g/j, 70 % d'AGPI ω -3), chez 35 patients atteints d'une maladie coronarienne et chez un groupe témoin recevant une quantité équivalente d'huile de colza. En plus de la mesure de la Lp(a), ces chercheurs ont procédé à des déterminations standard des lipides et des lipoprotéines plasmatiques et des indices hémostatiques. Les concentrations plasmatiques de Lp(a) ont été réduites dans le groupe recevant de l'huile de poisson, mais n'ont pas été affectées dans le groupe recevant de l'huile de colza. Les concentrations de cholestérol total, de cholestérol LDL et d'apolipoprotéine B (apo B) ont diminué de manière significative dans les deux groupes. Le cholestérol HDL a augmenté et les triglycérides ont diminué de manière significative uniquement dans le groupe de l'huile de poisson, tous les participants n'ont pas montré une diminution du taux de Lp(a) dans le plasma. Les chercheurs ont donc divisé les participants à l'étude en deux groupes : les répondeurs et les non-répondeurs. Deux tiers des personnes étudiées ont été des répondeurs et ont montré une diminution moyenne de la Lp(a) de 24%. Dans cette étude, les concentrations d'activateur tissulaire du plasminogène ont été réduites de manière significative dans les deux groupes, de 16 %. Il y a eu une augmentation concomitante mais non significative de l'inhibiteur de l'activateur plasmatique, PAI5.

Dans une étude de Seed et *al.*, (1990) sur la relation entre la concentration sérique de Lp(a) et le phénotype de l'apolipoprotéine A (apo A) avec les maladies coronariennes chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, il a été montré que "le taux médian de lipoprotéine(a) chez les 54 patients atteints de coronaropathie était de 57 mg/dl, ce qui est significativement plus élevé que la valeur correspondante de 18 mg/dl chez les 61 patients sans coronaropathie. Selon l'analyse de la fonction discriminante, le taux de lipoprotéine(a) était le meilleur discriminant entre les deux groupes (par rapport à tous les autres taux de lipides et de lipoprotéines, à l'âge, au sexe et au tabagisme). Les auteurs concluent qu'un taux élevé de lipoprotéine (a) est un facteur de risque important de maladie coronarienne chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, et l'augmentation du risque est l'âge, sexe, tabagisme, taux sériques de cholestérol total. Dans une autre étude sur l'apo A et la cardiopathie ischémique dans l'hypercholestérolémie familiale, ont également conclu que la Lp(a) est un trait génétique qui peut être utile pour identifier les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale à risque élevé de coronaropathie (Wikiund et *al.*, 1990). Des investigations cliniques sont nécessaires de toute urgence pour déterminer si la réduction de la Lp(a) par les acides gras ω -3 diminue le risque de coronaropathie chez ces patients.

III.5. Maladies neuropsychiatriques

Les maladies neurodégénératives sont causées par plusieurs facteurs, notamment une mutation génétique, des lésions membranaires, un dysfonctionnement mitochondrial et une altération du métabolisme des protéines ou des lipides (Liuq, Zhang, 2014).

Les AGPI sont sélectivement concentrés dans les membranes neuronales synaptiques et régulent les fonctions vasculaires et immunitaires qui affectent le système nerveux central. En outre, ils jouent un rôle important dans la signalisation des neurotransmetteurs. Le cerveau est l'organe le plus riche en lipides, contenant plusieurs classes de lipides majeurs, dont les acides gras. Les acides gras oméga-3 et oméga-6 représentent 30 à 35 % du total des acides gras du cerveau et ont des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives. Au cours du développement du cerveau, en particulier au stade embryonnaire, les acides gras polyinsaturés sont essentiels à la prolifération cellulaire et à la différenciation neuronale, et leur privation entraîne l'apoptose. La dérégulation des acides gras est également impliquée dans la pathogenèse de nombreux troubles cérébraux, tels que les maladies neurodégénératives, le retard mental, les accidents vasculaires cérébraux et les traumatismes (Liuq, zhang, 2014).

III.5.1. Alzheimer

La maladie Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique qui touche généralement les personnes âgées et provoque la démence. Le symptôme précoce le plus courant est la difficulté à se souvenir des événements récents, mais les difficultés d'élocution, la désorganisation de la pensée et les pertes de mémoire sont également fréquentes (Olazarán et *al.*, 2015).

Différentes modifications morphologiques du cerveau ont été observées, telles que les dépôts extracellulaires de bêta-amyloïde ($A\beta$) et les anomalies de la protéine tau, la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires à l'intérieur des corps des cellules nerveuses (Olazarán et *al.*, 2015).

Dans cette maladie, les scientifiques ont mis en évidence des altérations dans les voies du métabolisme des lipides et dans les protéines porteuses de lipides, telles qu'apolipoprotéine (l'ApoE). Des altérations du métabolisme des lipides ont été observées non seulement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, mais aussi chez ceux qui présentaient d'autres altérations cognitives. Dans chaque cas, la plus grande différence entre les volontaires sains et les patients était représentée par le niveau d'acide docosahexaénoïque. Cependant, d'autres acides gras présentaient également un profil altéré. Différentes études ont montré une faible concentration d'acide palmitique (C16 :0), d'acide oléique (C18 :1n-9) et de certains acides gras

oméga-3, tels que l'acide α -linoléique (C18 :3n-3), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20 :5n-3) et l'acide docosapentaénoïque (C22 :5n-3) (Olazarán et al., 2015).

Les acides gras monoinsaturés, principalement l'acide oléique, inhibent la production d'A β et la formation de plaques amyloïdes à la fois *in vitro* et *in vivo*. En revanche, l'acide arachidonique augmente la production d'A β et la formation de plaques amyloïdes (Liu et Zhang, 2014). Les acides gras contribuent à la modulation de la structure et de la fonction des membranes biologiques, y compris l'élasticité, l'organisation de la membrane et la perméabilité aux ions, et peuvent donc faciliter l'absorption du glucose par le cerveau, la neurotransmission et la fonction neuronale.

La prévention de l'inflammation active et l'amélioration de la fonction de barrière épidermique peuvent constituer une excellente approche thérapeutique pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il semble qu'un traitement associant des AGPI oméga-6 (huiles LA et AGL en complément alimentaire) et des AGPI oméga-3 à longue chaîne (en particulier EPA et DHA) puisse améliorer les processus inflammatoires dans la peau (Balic, 2020), contribuant ainsi à la prise en charge de la maladie.

III.5.2. Dépression

La dépression s'accompagne d'une activation du système de réponse inflammatoire indiquée par une production accrue de cytokines inflammatoires et de biomarqueurs oxydatifs.

La production de cytokines s'accompagne d'une augmentation du stress oxydatif entraînant une production élevée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'oxyde nitrique (NO) ou une diminution des défenses antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase. Des études épidémiologiques ont également montré qu'une faible consommation et de faibles taux sanguins d'AGPI oméga-3 sont associés à un risque accru de diagnostic de trouble dépressif majeur. Les taux érythrocytaires de C16 :0, C18 :0, EPA et l'indice oméga-3 étaient significativement plus bas chez les patients diagnostiqués avec une dépression majeure que chez les témoins, tandis que les taux érythrocytaires de C16 :1, C18 :3n6, C18 :3n3, C18 :1t et C18 :2t étaient significativement plus élevés (Baek et Park, 2013). Différentes études suggèrent que le statut en acides gras oméga-3 influence le développement des systèmes sérotoninergiques centraux. Un déficit en acides gras oméga-3 entraîne une diminution de la libération de sérotonine et des signes comportementaux de dépression et d'agressivité. Les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs présentent une carence en DHA par rapport aux témoins sains (Messamore et Mcnamara, 2016). Les taux de phospholipides plasmatiques et érythrocytaires de ces personnes ont montré une corrélation

significative et positive entre le ratio AA/EPA et la sévérité de la dépression et du comportement suicidaire.

III.6. La stéato-hépatite non alcoolique

La stéatohépatite non alcoolique (SHNA) est définie histologiquement par l'association d'une stéatose et d'une inflammation lobulaire. La stéatose pure sans hépatite et la NAFLD ont une cause commune et sont collectivement appelées stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Les lésions de SHNA ressemblent à l'hépatite alcoolique, mais la dégénérescence graisseuse est généralement plus sévère et diffuse ou à prédominance centrolobulaire (Quilliot et *al.*, 2011).

III.6.1. PPAR α et γ

Ce sont des récepteurs nucléaires impliqués dans la stéatose hépatique. PPAR γ est surexprimé dans le foie gras, alors que PPAR α est sous-exprimé. Les ligands du PPAR γ comprennent les acides gras polyinsaturés, la prostaglandine J2 et les thiazolidinediones. L'inhibition de PPAR γ peut empêcher le développement de la stéatose chez les souris insulino-résistantes, tandis que l'augmentation de l'expression de PPAR α par l'IL6 corrige la stéatose chez la souris (Quilliot et *al.*, 2011).

III.6.2. Les AGPI et SHNA

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de SHNA ont des apports plus élevés en graisses saturées et en cholestérol que les témoins, ce qui entraîne une augmentation de l'excès d'acides gras libres et de triglycérides plasmatiques. Les régimes alimentaires des patients SHNA sont pauvres en glucides, pauvres en fibres, riches en graisses et ont un rapport n-6/n-3 élevé (Cortez-pinto et *al.*, 2006). Au niveau du foie, la stéatose et la composition en acides gras SHNA sont caractérisées par une diminution des concentrations d'AGPI à longue chaîne (DHA) de la série n-3 et une diminution des rapports dérivés/précurseurs de n-6 et n-6-3 et augmentation de la concentration en acide oléique (jour 18 : 1, n-9). Ces modifications entraînent une diminution de l'activité des désaturases (delta 6 et delta 5) et/ou une diminution de l'absorption des précurseurs de la série n-3 (18 : 3, n-3 ou acide linoléique). Ces modifications entraînent une diminution de la capacité à oxyder et à transporter les acides gras en réduisant l'expression des gènes cibles des facteurs de transcription tels que PPAR α et SREBP1c (Quilliot et *al.*, 2011).

Par conséquent, on pense que les lipides alimentaires modifient le métabolisme hépatique par des effets régulateurs sur des facteurs de transcription tels que PPAR α . AGPI à chaîne longue (20 : 4n-6, 20 : 5n-3 et 22 : 6n3) peut faciliter le transport des triglycérides,

favoriser leur oxydation et diminuer la conversion du glucose en acides gras (lipogénèse de novo) au profit du stockage sous forme de glycogène (Quilliot et *al.* 2011).

III.7. Bronchopneumopathie chronique obstructive

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires qui se caractérise par un rétrécissement, un gonflement et une production accrue de mucus. Cela peut rendre la respiration difficile et déclencher une toux, une respiration sifflante et un essoufflement (Titz et *al.*, 2016).

On pense que l'asthme est causé par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Une fois installé, l'inflammation commence et implique différents types de cellules et de médiateurs. Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque pour le développement de la BPCO, bien qu'il existe d'autres facteurs de risque, tels que la pollution de l'air et les facteurs génétiques. Chez les fumeurs comme chez les patients atteints de BPCO, on a constaté une diminution du taux d'AGPI oméga-3. Les acides gras C20 :5 et C22 :6 étaient les plus significativement diminués, tandis que l'acide gras monoinsaturé C16 :1 était augmenté chez les patients atteints de BPCO par rapport aux non-fumeurs (Titz et *al.*, 2016). De nombreuses études épidémiologiques ont montré le rôle protecteur du DHA dans les maladies allergiques, car il supprime l'inflammation éosinophile des voies respiratoires. Un nouveau dérivé monoglycéride de DHA et un dérivé d'EPA ont montré leurs effets protecteurs sur l'inflammation des voies respiratoires et la production de cytokines inflammatoires. Les patients souffrant d'asthme sévère présentent un dérèglement sélectif de la voie de la 15-lipoxygénase, ce qui explique pourquoi un métabolite de l'acide arachidonique dépendant de la 5-lipoxygénase, le 5-HETE, était similaire chez les patients et les sujets sains (Miyata et Arita, 2015).

III.8. Cutané

L'AL joue un rôle spécifique et unique dans l'intégrité structurelle de la peau et dans la fonction de barrière, car il est un constituant essentiel des céramides (Rabionet et *al.*, 2014). L'épiderme est constitué de cellules et d'une matrice extracellulaire riche en lipides (avec 50 % de céramides, 25 % de cholestérol et 15 % d'acides gras libres) (Wertz, 2006). La matrice extracellulaire forme la barrière de perméabilité de la couche cornée, dont la fluidité dépend de la teneur en AL, et d'autres acides gras ne semblent pas pouvoir se substituer à l'AL dans ce rôle. En raison de l'absence des enzymes nécessaires, la peau a une conversion limitée de l'AL en AA (Balic et *al.*, 2020). Les acides gras peuvent être apportés à l'épiderme par absorption cellulaire via les récepteurs des lipoprotéines et, par la suite, ils peuvent agir pour protéger la fonction et l'apparence de la peau et moduler la réponse inflammatoire (Feingold, 2009 ;

Mccusker et Grant-kels, 2010). Différents AGPI peuvent soulager les symptômes associés aux troubles inflammatoires de la peau (par exemple, dermatite atopique (DA) ; eczéma ; psoriasis), très probablement en modifiant le rapport entre les eicosanoïdes pro- et anti-inflammatoires (Balic et *al.*, 2020 ; Reese et Werfel, 2015 ; Guttman-yassky et Krueger, 2017). La dermatite atopique est une inflammation cutanée de longue durée dont la physiopathologie est complexe et multifactorielle. La voie inflammatoire Th2 domine dans la phase aiguë de la DA avec la libération élevée d'interleukines (IL) 4, 5, 13 et 31, suivie de l'activation des mastocytes et des éosinophiles et de la production d'anticorps immunoglobulines E spécifiques, -13 et -31, suivie d'une activation des mastocytes et des éosinophiles et de la production d'anticorps immunoglobulines E spécifiques. Un changement dans le profil des cytokines accompagne la progression de l'inflammation cutanée aiguë vers l'inflammation chronique, y compris l'abandon du phénotype Th2 au profit des phénotypes Th1, Th22 et Th17 (Guttman-yassky et Krueger, 2017). Les AGPI peuvent affecter l'inflammation cutanée en agissant comme substrats pour les médiateurs lipidiques, tels que les eicosanoïdes, qui sont directement impliqués dans les processus inflammatoires (Honda et Kabashima, 2019 ; Calder, 2020), et en modulant la fonction des cellules immunitaires et la production de cytokines par le biais des eicosanoïdes ou d'autres mécanismes.

III.9. Cancer

Un grand nombre d'études *in vitro* et sur les animaux ont établi que les AGPI n-3 et n-6 ont des effets contrastés sur le développement du cancer. Les AGPI-LC n-3 tels que l'EPA et le DHA peuvent supprimer la carcinogenèse tumorale tandis que les AGPI n-6 peuvent favoriser le développement du cancer (Kimura et *al.*, 2007 ; Zheng et *al.*, 2013). Les mécanismes suggérés sont les suivants : (i) ils pourraient agir par l'intermédiaire de médiateurs de la signalisation cellulaire, notamment la protéine kinase C, la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et NF- κ B, (ii) ils pourraient agir directement en tant que ligands de récepteurs nucléaires tels que les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et le récepteur alpha du rétinoïde X. (iii) ils pourraient contrôler la production intracellulaire de cellules cancéreuses et, en particulier, (iii) ils peuvent contrôler l'homéostasie intracellulaire en régulant les canaux Ca^{++} sur la membrane plasmique pour activer la kinase facteur d'initiation de la traduction ($eIF2\alpha$) qui peut réguler à la baisse les oncogènes et les cyclines G1, (iv) ils peuvent modifier la composition lipidique de la membrane plasmique qui peut affecter la fluidité de la membrane et l'interaction entre les cellules T et les cellules présentatrices d'antigènes (APC), et (v) ils peuvent réguler la peroxydation lipidique non enzymatique qui induit l'apoptose dans les cellules tumorales (Berquin et *al.*, 2008). Les effets

cariogènes des AGPI-LC n-6 les plus étudiés sont leur production sélective d'eicosanoïdes pro-inflammatoires. Ainsi, un faible ratio d'AGPI n-6/n-3 dans l'alimentation est associé à un risque réduit de plusieurs types de cancérogénèse. Cependant, cela dépend de nombreux facteurs, y compris la race/l'ethnie, la source d'AGPI n-3 (huiles de poisson, huiles de graines, AGPI purifiés) et les différences génétiques dans les enzymes responsables du métabolisme des lipides (polymorphisme dans les gènes modificateurs) (Berquin *et al.*, 2008). Dans les analyses spécifiques à la race ou à l'ethnie, l'augmentation du rapport alimentaire des AG n-6/n-3 est corrélée à un risque plus élevé de cancer de la prostate chez les hommes blancs, mais pas chez les hommes noirs (Williams *et al.*, 2011). Cette différence raciale pourrait être due à des différences génétiques au niveau d'une enzyme clé impliquée dans le métabolisme des acides gras, notamment la COX et la LOX (Simopoulos, 2010).

Plusieurs études épidémiologiques portant sur les propriétés cardioprotectrices et anticancéreuses des AGPI n-3 ont donné des résultats contradictoires. De nombreuses études ont fait état d'une forte association inverse entre la consommation d'AGPI n-3 et le risque de MCV et de cancer du côlon, du sein et de la prostate. Cependant, certaines études ont rapporté que la consommation d'AGPI n-3 n'avait aucun effet ou un effet très faible sur le risque de MCV ou de cancer (Hooper *et al.*, 2006). Un grand nombre de facteurs peuvent être à l'origine de ces résultats contradictoires. Dans certaines études, l'apport réel en AGPI n-3 pourrait être trop faible pour montrer un effet protecteur significatif. L'effet protecteur des AGPI n-3 peut être atténué par d'autres composants alimentaires tels que des teneurs élevées en AGPI n-6. Ainsi, le rapport n-6/n-3 est plus important que la quantité absolue d'AGPI n-3. Un rapport n-6/n-3 plus faible (< 5) est efficace contre les maladies chroniques. Deuxièmement, les SNP dans les gènes modificateurs peuvent influencer le métabolisme des AGPI n-6 et n-3. Par exemple, les familles d'enzymes COX et LOX peuvent métaboliser les AGPI n-6 et n-3 en eicosanoïdes ayant des effets contrastés (pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, respectivement) qui pourraient moduler le risque de cancer. Outre les SNP, d'autres paramètres individuels tels que le sexe, l'origine ethnique, la présence d'autres maladies (par exemple, le diabète) et les médicaments (par exemple, l'aspirine, les statines) peuvent influencer le résultat. Les facteurs génétiques et les paramètres individuels doivent donc être pris en compte pour obtenir des résultats cohérents. Enfin, la source des AGPI n-3 (par exemple, ALA, EPA ou DHA) et leur nature (triglycérides, phospholipides ou esters) jouent également un rôle important dans la bioaccessibilité et la biodisponibilité. Les mesures autodéclarées de l'apport alimentaire en n-3, généralement dérivées de questionnaires sur la fréquence alimentaire, peuvent également être à l'origine de résultats incohérents en raison d'erreurs de mémorisation. Ce risque peut être minimisé en utilisant des biomarqueurs de l'apport en nutriments ou de l'état nutritionnel. Le

choix du biomarqueur est également crucial pour obtenir une association entre l'apport en n-3 et la santé ou la maladie. Del gobbo et *al.*, (2016) ont suggéré que les phospholipides ou le plasma total sont les biomarqueurs les plus appropriés pour évaluer l'effet protecteur de l'exposition aux AGPI n-3 contre les coronaropathies accidentelles.

III.10. Pertinence des AGPI pour le COVID-19

Depuis fin 2019, une nouvelle infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère a entraîné une pandémie mondiale (Hui et *al.*, 2020). Les symptômes de la maladie à coronavirus découverte en 2019 (COVID-19) sont très variables et vont de l'absence de symptômes à une maladie potentiellement mortelle liée à l'intensité de la réponse immuno-inflammatoire des personnes infectées. Cette maladie respiratoire aiguë s'accompagne généralement d'une libération incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires et d'une coagulation excessive (Zhou et *al.*, 2020 ; Ragab et *al.*, 2020). C'est pourquoi les traitements actuels sont axés sur l'inflammation et la thrombose.

Les acides gras oméga-3, en particulier l'EPA et le DHA, sont anti-inflammatoires, favorisent la synthèse des médiateurs de pré-résolution et régulent l'agrégation plaquettaire et la thrombose. Ces effets suggèrent que l'EPA et le DHA pourraient être utiles dans le cadre d'un traitement contre le COVID-19 (Hathaway et *al.*, 2020). Les acides gras oméga-3 augmentent certaines fonctions des cellules qui font partie de la réponse immunitaire innée, notamment les neutrophiles, les macrophages, les cellules tueuses naturelles, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. Ils favorisent également les réponses spécifiques à l'antigène médiées par les cellules T et les cellules B, produisant des anticorps et générant une mémoire immunologique spécifique à l'infection répétée par le même pathogène (Gutiérrez et *al.*, 2019). Un nombre plus élevé de décès liés au COVID-19 a été observé dans les régions à faible indice d'oméga-3, telles que les États-Unis et certains pays européens (Hathaway et *al.*, 2020).

Cependant, il s'agit simplement d'une association sans démonstration d'une relation de cause à effet. Une étude pilote publiée par Asher et *al.*, (2021) a montré comment l'indice oméga-3 était lié aux résultats de l'étude COVID-19 chez 100 patients. Le critère d'évaluation critique était le décès dû à l'infection par COVID-19. Dans les modèles ajustés pour l'âge et le sexe, il a été constaté que les patients dont l'indice oméga-3 était supérieur à 5,7 % avaient un risque de mortalité inférieur d'environ 75 % à celui des patients dont l'indice était inférieur à cette valeur. Un essai clinique randomisé a publié les effets d'une supplémentation en acides gras oméga-3 sur de multiples résultats chez des patients gravement malades atteints de COVID-19 (Doaei et *al.*, 2021).

Une intervention de quatorze jours avec de l'EPA et du DHA (400 et 200 mg par jour ajoutés à l'alimentation entérale) a entraîné une amélioration significative de la survie à un mois par rapport au groupe témoin (21 % contre 3 %). L'EPA + DHA a également amélioré les marqueurs de la fonction rénale et certains marqueurs de la fonction respiratoire et a augmenté le nombre de lymphocytes sanguins ; cependant, il est important de noter que de nombreux autres résultats n'étaient pas différents entre les groupes. Néanmoins, cet essai encourage l'utilisation de l'EPA + DHA comme option thérapeutique (Torrinhaz et *al.*, 2021). À cet égard, il convient de noter que la dose d'EPA et de DHA utilisée par Doaei et *al.*, (2021) est modeste par rapport aux doses utilisées dans de nombreux essais chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou d'affections inflammatoires. Ainsi, des effets plus importants pourraient être observés à des doses élevées. Il n'est pas certain que les AGPI oméga-3 puissent réduire l'incidence de l'infection par le coronavirus lui-même. Cependant, les résultats d'une étude COVID-19 Application Symptom Study utilisant les résultats de 445850 utilisateurs indiquent une réduction modeste du risque de test positif pour l'infection chez ceux qui utilisent des suppléments d'AGPI oméga-3 (Louca et *al.*, 2021).

Conclusion

Conclusion

Les acides gras oméga semblent jouer un rôle essentiel dans la prévention des maladies et la promotion de la santé. L'utilisation combinée d'acides gras oméga provenant de différentes sources sera avantageuse et pourrait révéler de nouvelles voies pour une excellente utilisation physiologique et métabolique de ces AG. Il est essentiel d'augmenter l'absorption alimentaire d'AGPI ou d'améliorer le rapport entre les acides gras ω -3 et ω -6 dans le régime alimentaire, ce qui entraînera le déclin de nombreuses maladies chroniques et de troubles inflammatoires. Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour prouver le potentiel thérapeutique des acides gras oméga.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abadi, A., Domergue, F., Bauer, J., Napier, J. A., Welti, R., Zahringer, U., & Heinz, E. (2004). Biosynthesis of very-long-chain polyunsaturated fatty acids in transgenic oilseeds: constraints on their accumulation. *The Plant Cell*, 16(10), 2734-2748.
- Abeywardena, M. Y., & Head, R. J. (2001). Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovascular research*, 52(3), 361-371.
- Adam, O., Beringer, C., Kless, T., Lemmen, C., Adam, A., Wiseman, M., & Forth, W. (2003). Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 23, 27-36.
- Adili, R., Hawley, M., & Holinstat, M. (2018). Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 139, 10-18.
- Aitzetmüller, K. (1996). An unusual fatty acid pattern in Eranthis seed oil. *Lipids*, 31(2), 201-205.
- Akoh, C. C., & Min, D. B. (2002). Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology. *Annals of microbiology*, 52(3), 354-356.
- Amri, E. Z., Ailhaud, G., & Grimaldi, P. A. (1994). Fatty acids as signal transducing molecules: involvement in the differentiation of preadipose to adipose cells. *Journal of Lipid Research*, 35(5), 930-937.
- Andaluz-Ojeda, D., Bobillo, F., Iglesias, V., Almansa, R., Rico, L., Gandía, F., & Bermejo-Martin, J. F. (2012). A combined score of pro-and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*, 57(3), 332-336.
- Arnalich, F., Garcia-Palomero, E., López, J., Jiménez, M., Madero, R., Renart, J., & Montiel, C. (2000). Predictive value of nuclear factor κ B activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis. *Infection and Immunity*, 68(4), 1942-1945.
- Asher, A., Tintle, N. L., Myers, M., Lockshon, L., Bacareza, H., & Harris, W. S. (2021). Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A pilot study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 166, 102250.
- Baillie, R. A., Takada, R., Nakamura, M., & Clarke, S. D. (1999). Coordinate induction of peroxisomal acyl-CoA oxidase and UCP-3 by dietary fish oil: a mechanism for decreased body fat deposition. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 60(5-6), 351-356.
- Baker, E. J., Miles, E. A., Burdge, G. C., Yaqoob, P., & Calder, P. C. (2016). Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Progress in lipid research*, 64, 30-56.
- Balić, A., Vlašić, D., Žužul, K., Marinović, B., & Bukvić Mokos, Z. (2020). Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 741.

- Bang, H. O., Dyerberg, J., & Sinclair, H. M. (1980). The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *The American journal of clinical nutrition*, 33(12), 2657-2661.
- Bannenberg, G., & Serhan, C. N. (2010). Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(12), 1260-1273.
- Barbosa, V. M., Miles, E. A., Calhau, C., Lafuente, E., & Calder, P. C. (2010). Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care*, 14(1), 1-11.
- Barcelli, U., Glas-greenwalt, P., & Pollak, V. E. (1985). Enhancing effect of dietary supplementation with ω -3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thrombosis research*, 39(3), 307-312.
- Bays, H. E., Tighe, A. P., Sadovsky, R., & Davidson, M. H. (2008). Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert review of cardiovascular therapy*, 6(3), 391-409.
- Begg, A., Connolly, S., Halcox, J., Kaba, A., Main, L., Ray, K., & Yellon, D. (2012). Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: re-assessing the evidence. *British Journal of Cardiology*, 19(2), 79.
- Belluzzi, A., Brignola, C., Campieri, M., Pera, A., Boschi, S., & Miglioli, M. (1996). Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 334(24), 1557-1560.
- Belzung, F., Raclot, T., & Groscolas, R. (1993). Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 264(6), R1111-R1118.
- Berndt, M. C., Metharom, P., & Andrews, R. K. (2014). Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia*, 20, 15-22.
- Bozza, F. A., Salluh, J. I., Japiassu, A. M., Soares, M., Assis, E. F., Gomes, R. N., & Bozza, P. T. (2007). Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical care*, 11, 1-8.
- Bresnan, J., & Mchombo, S. A. (1995). The lexical integrity principle: Evidence from Bantu. *Natural Language & Linguistic Theory*, 13(2), 181-254.
- Brouwers, H., von Hegedus, J., Toes, R., Kloppenburg, M., & Ioan-Facsinay, A. (2015). Lipid mediators of inflammation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 29(6), 741-755.
- Brown, J. E., Lindsay, R. M., & Riemersma, R. A. (2000). Linoleic acid metabolism in the spontaneously diabetic rat: Δ 6-desaturase activity vs. product/precursor ratios. *Lipids*, 35(12), 1319-1323.
- Buckley, J. D., & Howe, P. R. C. (2009). Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Obesity reviews*, 10(6), 648-659.

- Calder, P. C. (1997). n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 41(4), 203-234.
- Calder, P. C. (2008). Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Molecular nutrition & food research*, 52(8), 885-897.
- Calder, P. C. (2012). The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Molecular nutrition & food research*, 56(7), 1073-1080.
- Calder, P. C. (2013). Nutritional benefits of omega-3 fatty acids. In *Food enrichment with omega-3 fatty acids* (pp. 3-26).
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British journal of clinical pharmacology*, 75(3), 645-662.
- Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 469-484.
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105-1115.
- Calder, P. C. (2020). Eicosanoids. *Essays in Biochemistry*, 64(3), 423-441.
- Calder, P. C., & Deckelbaum, R. J. (2013). Intravenous fish oil in hospitalized adult patients: reviewing the reviews. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16(2), 119-123.
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Albers, R., Bosco, N., Bourdet-Sicard, R., Haller, D., & Zhao, J. (2013). A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *British Journal of Nutrition*, 109(S1), S1-S34.
- Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J. M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A., & Zhao, J. (2009). Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *British Journal of Nutrition*, 101(S1), 1-45.
- Cameron, N. E., Cotter, M. A., & Robertson, S. (1991). Essential fatty acid diet supplementation: effects on peripheral nerve and skeletal muscle function and capillarization in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 40(5), 532-539.
- Cashman, K. D., & Shanahan, F. (2003). Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *European journal of gastroenterology & hepatology*, 15(6), 607-613.
- Chapkin, R. S. (2007). Reappraisal of the essential fatty acids. *Fatty acids in foods and their health implications*, 689-706.
- Chapkin, R. S., Davidson, L. A., Ly, L., Weeks, B. R., Lupton, J. R., & McMurray, D. N. (2007). Immunomodulatory effects of (n-3) fatty acids: putative link to inflammation and colon cancer. *The Journal of nutrition*, 137(1), 200S-204S.
- Cheng, L., Yu, Y., Zhang, Q., Szabo, A., Wang, H., & Huang, X. F. (2015). Arachidonic acid impairs hypothalamic leptin signaling and hepatic energy homeostasis in mice. *Molecular and cellular endocrinology*, 412, 12-18.

- Cheng, Y., Austin, S. C., Rocca, B., Koller, B. H., Coffman, T. M., Grosser, T., & FitzGerald, G. A. (2002). Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*, 296(5567), 539-541.
- Chung, H. F., Long, K. Z., Hsu, C. C., Al Mamun, A., Jhang, H. R., Shin, S. J., & Huang, M. C. (2015). Association of n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory indicators with renal function decline in type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*, 34(2), 229-234.
- Clarke, S. D. (2001). Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*, 131(4), 1129-1132.
- Clarke, S. D., Turini, M., & Jump, D. (1997). Polyunsaturated fatty acids regulate lipogenic and peroxisomal gene expression by independent mechanisms. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 57(1), 65-69.
- Corey, E. J., Shih, C., & Cashman, J. R. (1983). Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 80(12), 3581-3584.
- Cortez-pinto, H., Jesus, L., Barros, H., Lopes, C., Moura, M. C., & Camilo, M. E. (2006). How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clinical Nutrition*, 25(5), 816-823.
- Crochemore, I. C. C., Souza, A. F., de Souza, A. C., & Rosado, E. L. (2012). ω -3 polyunsaturated fatty acid supplementation does not influence body composition, insulin resistance, and lipemia in women with type 2 diabetes and obesity. *Nutrition in clinical practice*, 27(4), 553-560.
- D'Angelo, S., Motti, M. L., & Meccariello, R. (2020). ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer. *Nutrients*, 12(9), 2751.
- Dalli, J., Colas, R. A., & Serhan, C. N. (2013). Novel n-3 immunoresolvents: structures and actions. *Scientific reports*, 3(1), 1-15.
- De Carvalho, C. C., & Caramujo, M. J. (2018). The various roles of fatty acids. *Molecules*, 23(10), 2583.
- Del gobbo, L. C., Imamura, F., Aslibekyan, S., Marklund, M., Virtanen, J. K., Wennberg, M., ... & Mozaffarian, D. (2016). ω -3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA internal medicine*, 176(8), 1155-1166.
- Di pasquale, M. G. (2009). The essentials of essential fatty acids. *Journal of dietary supplements*, 6(2), 143-161.
- Doaei, S., Gholami, S., Rastgoo, S., Gholamalizadeh, M., Bourbour, F., Bagheri, S. E., & Goodarzi, M. O. (2021). The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Journal of translational medicine*, 19(1), 1-9.
- Donahue, S. M., Rifas-Shiman, S. L., Gold, D. R., Jouni, Z. E., Gillman, M. W., & Oken, E. (2011). Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *The American journal of clinical nutrition*, 93(4), 780-788.

- Duda, M. K., O'Shea, K. M., & Stanley, W. C. (2009). ω -3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovascular research*, 84(1), 33-41.
- Fabian, C. J., Kimler, B. F., & Hursting, S. D. (2015). Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast cancer research*, 17(1), 1-11.
- Farrow, J. W., & Willis, A. L. (1975). Proceedings: Thrombolytic and anti-thrombotic properties of dihomogamma-linolenate in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 55(2), 316P.
- Feingold, K. R. (2009). The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *Journal of lipid research*, 50, S417-S422.
- Fleming, J. A., & Kris-etherton, P. M. (2014). The evidence for α -linolenic acid and cardiovascular disease benefits: Comparisons with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Advances in Nutrition*, 5(6), 863S-876S.
- Freeman, M. P. (2000). Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 12, 159-165.
- Friedman, A., & Moe, S. (2006). Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(2), 182-192.
- Gaillard, D., Negrel, R., Lagarde, M., & Ailhaud, G. J. B. J. (1989). Requirement and role of arachidonic acid in the differentiation of pre-adipose cells. *Biochemical Journal*, 257(2), 389-397.
- Gajos, G., Rostoff, P., Undas, A., & Piwowarska, W. (2010). Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(16), 1671-1678.
- Gazem, R. A. A., & Chandrashekariah, S. A. (2014). Omega fatty acids in health and disease: a review. *J Pharm Res*, 8(8), 1027-44.
- Ghosh, J., & Myers, C. E. (1998). Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(22), 13182-13187.
- Goldberg, R. J., & Katz, J. (2007). A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*, 129(1-2), 210-223.
- Grenon, S. M., Owens, C. D., Nosova, E. V., Hughes fulford, M., Alley, H. F., Chong, K., ... & Conte, M. S. (2015). Short Term, High dose Fish Oil Supplementation Increases the Production of Omega-3 Fatty Acid-Derived Mediators in Patients with Peripheral Artery Disease (the OMEGA-PAD I Trial). *Journal of the American Heart Association*, 4(8), e002034.
- Gutiérrez, S., Svahn, S. L., & Johansson, M. E. (2019). Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5028.

- Guttman-Yassky, E., & Krueger, J. G. (2017). Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Current Opinion in Immunology*, 48, 68-73.
- Hainault, I., Carlotti, M., Hajdouch, E., Guichard, C., & Lavau, M. (1993). Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 683(1), 98-101.
- Hassam, A. G., Rivers, J. P., & Crawford, M. A. (1977). Metabolism of gamma-linolenic acid in essential fatty acid-deficient rats. *The Journal of Nutrition*, 107(4), 519-524.
- Hassanali, Z., Ametaj, B. N., Field, C. J., Proctor, S. D., & Vine, D. F. (2010). Dietary supplementation of n-3 PUFA reduces weight gain and improves postprandial lipaemia and the associated inflammatory response in the obese JCR: LA-cp rat. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(2), 139-147.
- Hathaway III, D., Pandav, K., Patel, M., Riva-Moscoco, A., Singh, B. M., Patel, A., ... & Abreu, R. (2020). Omega 3 fatty acids and COVID-19: a comprehensive review. *Infection & chemotherapy*, 52(4), 478.
- Hawthorne, A. B., Daneshmend, T. K., Hawkey, C. J., Belluzzi, A., Everitt, S. J., Holmes, G. K., & Willars, J. E. (1992). Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut*, 33(7), 922-928.
- Hennig, B., & Watkins, B. A. (1989). Linoleic acid and linolenic acid: effect on permeability properties of cultured endothelial cell monolayers. *The American journal of clinical nutrition*, 49(2), 301-305.
- Hermier, D. (2010). Impact métabolique des acides gras saturés/insaturés. *Innovations Agronomiques*, 10, 11-23.
- Holm, T., Andreassen, A. K., Aukrust, P., Andersen, K., Geiran, O. R., Kjekshus, J., & Gullestad, L. (2001). Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients. *European Heart Journal*, 22(5), 428-436.
- Honda, T., & Kabashima, K. (2019). Prostanoids and leukotrienes in the pathophysiology of atopic dermatitis and psoriasis. *International Immunology*, 31(9), 589-595.
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntumi, F., Kock, R., Dar, O., & Petersen, E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 91, 264-266.
- Ikeda, I., Yoshida, H., Tomooka, M., Yosef, A., Imaizumi, K., Tsuji, H., & Seto, A. (1998). Effects of long-term feeding of marine oils with different positional distribution of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on lipid metabolism, eicosanoid production, and platelet aggregation in hypercholesterolemic rats. *Lipids*, 33(9), 897-904.
- Ikei, K. N., Yeung, J., Apopa, P. L., Ceja, J., Vesci, J., Holman, T. R., & Holinstat, M. (2012). Investigations of human platelet-type 12-lipoxygenase: role of lipoxygenase products in platelet activation1 [S]. *Journal of lipid research*, 53(12), 2546-2559.
- Innes, J. K., & Calder, P. C. (2018). Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 132, 41-48.

- Iscfw, D. (2014). Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*, 12(10), 1580-90.
- Jackson, S. P. (2007). The growing complexity of platelet aggregation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 109(12), 5087-5095.
- James, M. J., Gibson, R. A., & Cleland, L. G. (2000). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American journal of clinical nutrition*, 71(1), 343s-348s.
- Jeromson, S., Gallagher, I. J., Galloway, S. D., & Hamilton, D. L. (2015). Omega-3 fatty acids and skeletal muscle health. *Marine drugs*, 13(11), 6977-7004.
- Joint, F. A. O. (2010). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation, 10-14 November 2008, Geneva.
- Jump, D. B. (2002). Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Current opinion in lipidology*, 13(2), 155-164.
- Jump, D. B., Clarke, S. D., Thelen, A., & Liimatta, M. (1994). Coordinate regulation of glycolytic and lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *Journal of lipid research*, 35(6), 1076-1084.
- Jupp, J., Hillier, K., Elliott, D. H., Fine, D. R., Bateman, A. C., Johnson, P. A., & Sampson, A. P. (2007). Colonic expression of leukotriene-pathway enzymes in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, 13(5), 537-546.
- Kagohashi, Y., Abiru, N., Kobayashi, M., Hashimoto, M., Shido, O., & Otani, H. (2010). Maternal dietary n-6/n-3 fatty acid ratio affects type 1 diabetes development in the offspring of non-obese diabetic mice. *Congenital anomalies*, 50(4), 212-220.
- Kahraman, E., Kaykın, M., Şahin Bektay, H., & Güngör, S. (2019). Recent advances on topical application of ceramides to restore barrier function of skin. *Cosmetics*, 6(3), 52.
- Kalish, B. T., Fallon, E. M., & Puder, M. (2012). A tutorial on fatty acid biology. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(4), 380-388.
- Kaushik, M., Mozaffarian, D., Spiegelman, D., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2009). Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3), 613-620.
- Keegan, A., Cotter, M. A., & Cameron, N. E. (2001). Corpus cavernosum dysfunction in diabetic rats: effects of combined α -lipoic acid and γ -linolenic acid treatment. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 17(5), 380-386.
- Kersten, S., Mandard, S., Escher, P., Gonzalez, F. J., Tafuri, S., Desvergne, B., & Wahli, W. (2001). The peroxisome proliferator-activated receptor α regulates amino acid metabolism. *The FASEB Journal*, 15(11), 1971-1978.
- Kim, D. E., Shang, X., Assefa, A. D., Keum, Y. S., & Saini, R. K. (2018). Metabolite profiling of green, green/red, and red lettuce cultivars: Variation in health beneficial compounds and antioxidant potential. *Food Research International*, 105, 361-370.

- Kimura, Y., Kono, S., Toyomura, K., Nagano, J., Mizoue, T., Moore, M. A., & Imaizumi, N. (2007). Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer science*, 98(4), 590-597.
- Kromann, N., & Green, A. (1980). Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950–1974. *Acta medica scandinavica*, 208(1-6), 401-406.
- Kromhout, D., Giltay, E. J., & Geleijnse, J. M. (2010). n–3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 363(21), 2015-2026.
- Lepperdinger, G. (2011). Inflammation and mesenchymal stem cell aging. *Current opinion in immunology*, 23(4), 518-524.
- Lev, E. I., Solodky, A., Harel, N., Mager, A., Brosh, D., Assali, A., & Kornowski, R. (2010). Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(2), 114-121.
- Liu, Q., & Zhang, J. (2014). Lipid metabolism in Alzheimer’s disease. *Neuroscience bulletin*, 30, 331-345.
- Louca, P., Murray, B., Klaser, K., Graham, M. S., Mazidi, M., Leeming, E. R., & Menni, C. (2021). Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. *BMJ nutrition, prevention & health*, 4(1), 149.
- Mackman, N. (2008). Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451(7181), 914-918.
- Mahmud, I., Smith, D. L., Whyte, M. A., Nelson, J. T., Cho, D., Tokes, L. G., & Willis, A. L. (1984). On the identification and biological properties of prostaglandin J2. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 16(2), 131-146.
- Malaisse, W. J., Zhang, Y., Louchami, K., Sener, A., Portois, L., & Carpentier, Y. A. (2006). Brain phospholipid and triglyceride fatty acid content and pattern in Type 1 and Type 2 diabetic rats. *Neuroscience letters*, 409(1), 75-79.
- Manzanares, W., Langlois, P. L., Dhaliwal, R., Lemieux, M., & Heyland, D. K. (2015). Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 19(1), 1-15.
- Marchioli, R., Barzi, F., Bomba, E., Chieffo, C., Di Gregorio, D., Di Mascio, R., & Valagussa, F. (2002). Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 105(16), 1897-1903.
- Mariamnatu, A. H., & Abdu, E. M. (2021). Overconsumption of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) versus deficiency of omega-3 PUFAs in modern-day diets: the disturbing factor for their “balanced antagonistic metabolic functions” in the human body. *Journal of Lipids*, 2021, 1-15.

- Mascioli, E., Iwasa, Y., Trimbo, S., Leader, L., Bistrrian, B. R., & Blackburn, G. L. (1989). Endotoxin challenge after menhaden oil diet: effects on survival of guinea pigs. *The American journal of clinical nutrition*, 49(2), 277-282.
- Mascioli, E., Leader, L., Flores, E., Trimbo, S., Bistrrian, B., & Blackburn, G. (1988). Enhanced survival to endotoxin in guinea pigs fed IV fish oil emulsion. *Lipids*, 23, 623-625.
- Massiera, F., Barbry, P., Guesnet, P., Joly, A., Luquet, S., Moreilhon-Brest, C., & Ailhaud, G. (2010). A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations [S]. *Journal of lipid research*, 51(8), 2352-2361.
- Massironi, S., Rossi, R. E., Cavalcoli, F. A., Della Valle, S., Fraquelli, M., & Conte, D. (2013). Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clinical nutrition*, 32(6), 904-910.
- Matias, I., & Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 27-37.
- Mccusker, M. M., & Grant-kels, J. M. (2010). Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the ω -6 and ω -3 fatty acids. *Clinics in dermatology*, 28(4), 440-451.
- Mcdougale, D. R., Watson, J. E., Abdeen, A. A., Adili, R., Caputo, M. P., Krapf, J. E., & Das, A. (2017). Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(30), E6034-E6043.
- Merzouk, S. A., Saker, M., Reguig, K. B., Soulimane, N., Merzouk, H., Guermouche, B., & Khan, N. A. (2008). N-3 polyunsaturated fatty acids modulate in-vitro T cell function in type I diabetic patients. *Lipids*, 43, 485-497.
- Messamore, E., & Mcnamara, R. K. (2016). Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids in health and disease*, 15, 1-13.
- Mirnikjoo, B., Brown, S. E., Kim, H. F. S., Marangell, L. B., Sweatt, J. D., & Weeber, E. J. (2001). Protein kinase inhibition by ω -3 fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*, 276(14), 10888-10896.
- Miyata, J., & Arita, M. (2015). Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergy International*, 64(1), 27-34.
- Moghadasian, M. H. (2008). Advances in dietary enrichment with n-3 fatty acids. *Critical reviews in food science and nutrition*, 48(5), 402-410.
- Monroe, D. M., Hoffman, M., & Roberts, H. R. (2002). Platelets and thrombin generation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(9), 1381-1389.
- Mori, T. A., Watts, G. F., Burke, V., Hilme, E., Puddey, I. B., & Beilin, L. J. (2000). Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation*, 102(11), 1264-1269.
- Mozaffarian, D., Marchioli, R., Macchia, A., Silletta, M. G., Ferrazzi, P., Gardner, T. J., & OPERA Investigators. (2012). Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3

- Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *Jama*, 308(19), 2001-2011.
- Nagy, K., & Tiuca, I. D. (2017). Importance of fatty acids in physiopathology of human body. In *Fatty acids*. IntechOpen. Marcus, A. J. (1978). The role of lipids in platelet function: with particular reference to the arachidonic acid pathway. *Journal of lipid research*, 19(7), 793-826.
- Nagy, K., & Tiuca, I. D. (2017). Importance of fatty acids in physiopathology of human body. In *Fatty acids*. IntechOpen.
- Namiki, M. (2007). Nutraceutical functions of sesame: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 47(7), 651-673.
- Nettleton, J. A., & Katz, R. (2005). n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(3), 428-440.
- Ni, H., & Freedman, J. (2003). Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands. *Transfusion and Apheresis Science*, 28(3), 257-264.
- Norris, J. M., Yin, X., Lamb, M. M., Barriga, K., Seifert, J., Hoffman, M., & Rewers, M. (2007). Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *Jama*, 298(12), 1420-1428.
- Nuernberg, K., Breier, B. H., Jayasinghe, S. N., Bergmann, H., Thompson, N., Nuernberg, G., & Huber, K. (2011). Metabolic responses to high-fat diets rich in n-3 or n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in mice selected for either high body weight or leanness explain different health outcomes. *Nutrition & metabolism*, 8, 1-13.
- Olazarán, J., Gil-de-Gómez, L., Rodríguez-Martín, A., Valentí-Soler, M., Frades-Payo, B., Marín-Muñoz, J., & Calero, M. (2015). A blood-based, 7-metabolite signature for the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(4), 1157-1173.
- Olliver, M., Veysey, M., Lucock, M., Niblett, S., King, K., MacDonald-Wicks, L., & Garg, M. L. (2016). Erythrocyte omega-3 polyunsaturated fatty acid levels are associated with biomarkers of inflammation in older Australians. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 5, 61-69.
- Parrish, C. C., Pathy, D. A., & Angel, A. (1990). Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism*, 39(3), 217-219.
- Patterson, E., Wall, R., Fitzgerald, G. F., Ross, R. P., & Stanton, C. (2012). Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of nutrition and metabolism*, 2012.
- Pérez-Matute, P., Pérez-Echarri, N., Martínez, J. A., Marti, A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2007). Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *British Journal of Nutrition*, 97(2), 389-398.
- Petrie, J. R., & Singh, S. P. (2011). Expanding the docosahexaenoic acid food web for sustainable production: engineering lower plant pathways into higher plants. *AoB Plants*, 2011.

- Pfeffer, K., Matsuyama, T., Kündig, T. M., Wakeham, A., Kishihara, K., Shahinian, A., & Mak, T. W. (1993). Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection. *Cell*, 73(3), 457-467.
- Phillips, C. M., Goumidi, L., Bertrais, S., Field, M. R., Ordovas, J. M., Cupples, L. A., & Roche, H. M. (2010). Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *The Journal of nutrition*, 140(2), 238-244.
- Pisani, D. F., Amri, E. Z., & Ailhaud, G. (2015). Disequilibrium of polyunsaturated fatty acids status and its dual effect in modulating adipose tissue development and functions. *Ocl*, 22(4), D405.
- Poisson, J. P. (1985). Comparative in vivo and in vitro Study of the Influence of Experimental Diabetes on Rat Liver Linoleic Acid Δ^6 -and Δ^5 -Desaturation. *Enzyme*, 34(1), 1-14.
- Pomposelli, J. J., Mascioli, E. A., Bistrain, B. R., Lopes, S. M., & Blackburn, G. L. (1989). Attenuation of the febrile response in guinea pigs by fish oil enriched diets. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 13(2), 136-140.
- Poole, C. D., Halcox, J. P., Jenkins-Jones, S., Carr, E. S., Schiffers, M. G., Ray, K. K., & Currie, C. J. (2013). Omega-3 fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study. *Clinical therapeutics*, 35(1), 40-51.
- Potier, A. (1875). Download citation. *J. Phys. Theor. Appl*, 4(1), 25-26.
- Quilliot, D., Böhme, P., & Ziegler, O. (2011). La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement. In *Post'U FMC-HGE* (pp. 35-46). Springer, Paris.
- Rabionet, M., Gorgas, K., & Sandhoff, R. (2014). Ceramide synthesis in the epidermis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(3), 422-434.
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Frontiers in immunology*, 1446.
- Rakhshandehroo, M., Knoch, B., Müller, M., & Kersten, S. (2010). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *PPAR research*, 2010.
- Ramsden, C. E., Faurot, K. R., Zamora, D., Suchindran, C. M., MacIntosh, B. A., Gaylord, S., ... & Mann, J. D. (2013). Targeted alteration of dietary n-3 and n-6 fatty acids for the treatment of chronic headaches: a randomized trial. *PAIN®*, 154(11), 2441-2451.
- Reese, I., & Werfel, T. (2015). Do long-chain omega-3 fatty acids protect from atopic dermatitis? *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13(9), 879-885.
- Rennie, K. L., Hughes, J., Lang, R., & Jebb, S. A. (2003). Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 16(2), 97-109.
- Risk and Prevention Study Collaborative Group. (2013). n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N engl J med*, 368, 1800-1808.

- Rodriguez-Carrio, J., Alperi-Lopez, M., Lopez, P., Ballina-García, F. J., & Suarez, A. (2016). Non-esterified fatty acids profiling in rheumatoid arthritis: associations with clinical features and Th1 response. *PLoS One*, 11(8), e0159573.
- Rose, D. P., & Connolly, J. M. (1999). Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology & therapeutics*, 83(3), 217-244.
- Ruiz-López, N., Sayanova, O., Napier, J. A., & Haslam, R. P. (2012). Metabolic engineering of the omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid biosynthetic pathway into transgenic plants. *Journal of experimental botany*, 63(7), 2397-2410.
- Ruiz-Lopez, N., Usher, S., Sayanova, O. V., Napier, J. A., & Haslam, R. P. (2015). Modifying the lipid content and composition of plant seeds: engineering the production of LC-PUFA. *Applied microbiology and biotechnology*, 99, 143-154.
- Ruiz-Rodriguez, A., Reglero, G., & Ibañez, E. (2010). Recent trends in the advanced analysis of bioactive fatty acids. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 51(2), 305-326.
- Russo, G. L. (2009). Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical pharmacology*, 77(6), 937-946.
- Ruzickova, J., Rossmeisl, M., Prazak, T., Flachs, P., Sponarova, J., Vecka, M., & Kopecky, J. (2004). Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids*, 39, 1177-1185.
- Sadeghi, S., Wallace, F. A., & Calder, P. C. (1999). Dietary lipids modify the cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in mice. *Immunology*, 96(3), 404.
- Saini, R. K., & Keum, Y. S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life sciences*, 203, 255-267.
- Saini, R. K., Shetty, N. P., & Giridhar, P. (2014). GC-FID/MS analysis of fatty acids in Indian cultivars of *Moringa oleifera*: potential sources of PUFA. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 91(6), 1029-1034.
- Sakamoto, N., Kono, S., Wakai, K., Fukuda, Y., Satomi, M., Shimoyama, T., & Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. (2005). Dietary risk factors for inflammatory bowel disease A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflammatory bowel diseases*, 11(2), 154-163.
- Sampath, H., & Ntambi, J. M. (2004). Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutrition reviews*, 62(9), 333-339.
- Schwinkendorf, D. R., Tsatsos, N. G., Gosnell, B. A., & Mashek, D. G. (2011). Effects of central administration of distinct fatty acids on hypothalamic neuropeptide expression and energy metabolism. *International journal of obesity*, 35(3), 336-344.
- Seed, M., Hoppichler, F., Reaveley, D., McCarthy, S., Thompson, G. R., Boerwinkle, E., & Utermann, G. (1990). Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *New England Journal of medicine*, 322(21), 1494-1499.

- Shahidi, F. (Ed.). (2005). *Bailey's Industrial Oil and Fat Products, Industrial and Nonedible Products from Oils and Fats (Vol. 6)*. John Wiley & Sons. De Carvalho, C. C., & Caramujo, M. J. (2018). The various roles of fatty acids. *Molecules*, 23(10), 2583.
- Sharon, P., & Stenson, W. F. (1984). Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 86(3), 453-460.
- Shimizu, T., Fujii, T., Suzuki, R., Igarashi, J., Ohtsuka, Y., Nagata, S., & Yamashiro, Y. (2003). Effects of highly purified eicosapentaenoic acid on erythrocyte fatty acid composition and leukocyte and colonic mucosa leukotriene B4 production in children with ulcerative colitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 37(5), 581-585.
- Shireman, R. (2003). *Essential Fatty Acids in Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*.
- Shoda, R., Matsueda, K., Yamato, S., & Umeda, N. (1996). Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *The American journal of clinical nutrition*, 63(5), 741-745.
- Sijben, J. W., & Calder, P. C. (2007). Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 66(2), 237-259.
- Simopoulos, A. P. (1989). Summary of the NATO advanced research workshop on dietary ω 3 and ω 6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality. *The Journal of nutrition*, 119(4), 521-528.
- Simopoulos, A. P. (1999). Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins, Leukotrienes and essential fatty acids*, 60(5-6), 421-429.
- Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128.
- Singer, P., & Wirth, M. (2004). Can n-3 PUFA reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 71(3), 153-159.
- Siriwardhana, N., Kalupahana, N. S., Cekanova, M., LeMieux, M., Greer, B., & Moustaid-Moussa, N. (2013). Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(4), 613-623.
- Sokoła-wysoczańska, E., Wysoczański, T., Wagner, J., Czyż, K., Bodkowski, R., Lochyński, S., & Patkowska-sokoła, B. (2018). Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders—a review. *Nutrients*, 10(10), 1561.
- Spielmann, S. S., Macdonald, G., & Wilson, A. E. (2009). On the rebound: Focusing on someone new helps anxiously attached individuals let go of ex-partners. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 35(10), 1382-1394.
- Srivastava, K. C. (1978). Metabolism of arachidonic acid by platelets: utilization of arachidonic acid by human platelets in presence of linoleic and dihomogamma-linolenic acids. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 17, 248-261.
- Steele, V. E., Holmes, C. A., Hawk, E. T., Kopelovich, L., Lubet, R. A., Crowell, J. A., & Kelloff, G. J. (1999). Lipoxygenase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 8(5), 467-483.

- Subbaiah, P. V., Dammanahalli, K. J., Yang, P., Bi, J., & O'donnell, J. M. (2016). Enhanced incorporation of dietary DHA into lymph phospholipids by altering its molecular carrier. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(8), 723-729.
- Sugasini, D., Thomas, R., Yalagala, P. C., Tai, L. M., & Subbaiah, P. V. (2017). Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1-11.
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., & Tognoni, G. (2008). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 372(9645), 1223-1230.
- Thorngren, M., & Gustafson, A. (1981). Effects of 11-week increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *The Lancet*, 318(8257), 1190-1193.
- Titz, B., Luettich, K., Leroy, P., Boue, S., Vuillaume, G., Vihervaara, T., & Hoeng, J. (2016). Alterations in serum polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1583.
- Torrinhas, R. S., Calder, P. C., Lemos, G. O., & Waitzberg, D. L. (2021). Parenteral fish oil: An adjuvant pharmacotherapy for coronavirus disease 2019? *Nutrition*, 81, 110900.
- Tourdot, B. E., & Holinstat, M. (2017). Targeting 12-lipoxygenase as a potential novel antiplatelet therapy. *Trends in pharmacological sciences*, 38(11), 1006-1015.
- Tourdot, B. E., Ahmed, I., & Holinstat, M. (2014). The emerging role of oxylipins in thrombosis and diabetes. *Frontiers in pharmacology*, 4, 176.
- Tvrzicka, E., Kremmyda, L. S., Stankova, B., & Zak, A. (2011). Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease-a review. part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(2).
- Ukropec, J., Reseland, J. E., Gasperikova, D., Demcakova, E., Madsen, L., Berge, R. K., & Sebökova, E. (2003). The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased β -oxidation and reduced leptin expression. *Lipids*, 38(10), 1023-1029.
- Vickers, N. J. (2017). Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*, 27(14), R713-R715.
- Villegas, R., Xiang, Y. B., Elasy, T., Li, H. L., Yang, G., Cai, H., & Shu, X. O. (2011). Fish, shellfish, and long-chain n-3 fatty acid consumption and risk of incident type 2 diabetes in middle-aged Chinese men and women. *The American journal of clinical nutrition*, 94(2), 543-551.
- Wachira, J. K., Larson, M. K., & Harris, W. S. (2014). n-3 Fatty acids affect haemostasis but do not increase the risk of bleeding: clinical observations and mechanistic insights. *British Journal of Nutrition*, 111(9), 1652-1662.

- Wada, M., DeLong, C. J., Hong, Y. H., Rieke, C. J., Song, I., Sidhu, R. S., & Smith, W. L. (2007). Enzymes and Receptors of Prostaglandin Pathways with Arachidonic Acid-derived Versus Eicosapentaenoic Acid-derived Substrates and Products*♦. *Journal of Biological Chemistry*, 282(31), 22254-22266.
- Waller, S. L. (1973). Prostaglandins and the gastrointestinal tract. *Gut*, 14(5), 402.
- Wander, R. C., & Patton, B. D. (1991). Comparison of three species of fish consumed as part of a Western diet: effects on platelet fatty acids and function, hemostasis, and production of thromboxane. *The American journal of clinical nutrition*, 54(2), 326-333.
- Whelan, J., & Rust, C. (2006). Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annual review of Nutrition*, 26, 75-103.
- Wiklund, O., Olofsson, S. O., Fager, G., Bongjers, Angelin, B., Erikson, M., & Berglund, L. (1990). Apolipoprotein (a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *The Lancet*, 335(872), 1360-13663.
- Williams, C. D., Whitley, B. M., Hoyo, C., Grant, D. J., Iraggi, J. D., Newman, K. A., & Freedland, S. J. (2011). A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutrition research*, 31(1), 1-8.
- Yeung, J., & Holinstat, M. (2012). Newer agents in antiplatelet therapy: a review. *Journal of blood medicine*, 33-42.
- Yeung, J., Hawley, M., & Holinstat, M. (2017). The expansive role of oxylipins on platelet biology. *Journal of Molecular Medicine*, 95, 575-588.
- Yeung, J., Tourdot, B. E., Adili, R., Green, A. R., Freedman, C. J., Fernandez-Perez, P., & Holinstat, M. (2016). 12 (S)-HETrE, a 12-lipoxygenase oxylipin of dihomo- γ -linolenic acid, inhibits thrombosis via G α s signaling in platelets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 36(10), 2068-2077.
- Yilmaz, Ö., Özkan, Y., Yildirim, M., Öztürk, A. İ., & Erşan, Y. (2002). Effects of alpha lipoic acid, ascorbic acid-6-palmitate, and fish oil on the glutathione, malonaldehyde, and fatty acids levels in erythrocytes of streptozotocin induced diabetic male rats. *Journal of Cellular Biochemistry*, 86(3), 530-539.
- Yoshinaga, K., Sasaki, K., Watanabe, H., Nagao, K., Inoue, N., Shirouchi, B., & Gotoh, N. (2015). Differential effects of triacylglycerol positional isomers containing n-3 series highly unsaturated fatty acids on lipid metabolism in C57BL/6J mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(1), 57-63.
- Zheng, J. S., Hu, X. J., Zhao, Y. M., Yang, J., & Li, D. (2013). Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *Bmj*, 346, f3706.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
- Zhou, J., Chen, J., Hu, C., Xie, Z., Li, H., Wei, S., & Xu, G. (2016). Exploration of the serum metabolite signature in patients with rheumatoid arthritis using gas

chromatography–mass spectrometry. Journal of pharmaceutical and biomedical
analys.

