Micronutrition et médecine fonctionnelle

Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 2)

Recommandations, pathologies liées à leur carence et supplémentation

S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Dans la première partie de cet article (*Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* mai-juin 2020 n°292), ont été abordés les rappels biochimiques des oméga-3, les eicosanoïdes, le statut en acide gras (AG) et leurs rôles. Nous décrirons dans cette seconde partie les recommandations, les pathologies liées à leur carence, en particulier les dermatoses inflammatoires, et les bénéfices sur la santé d'une supplémentation adéquate [1].

Nouveautés physiologiques

C'est grâce aux travaux révolutionnaires du professeur Charles Serhan, depuis 20 ans, que l'on a pu changer de paradigme au sujet de l'inflammation : "*la résolution de l'inflammation aiguë est un processus actif et coordonné, nécessaire à la guérison, qui est contrôlé par des médiateurs endogènes "pro-résolvants"*" [2, 3], "*il vaut mieux stimuler sa résolution que d'empêcher son déclenchement*".

L'inflammation comporte deux étapes :
– l'initiation, qui est médiée par des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes, chemokines et cytokines pro-inflammatoires) ;
– puis la résolution, qui est médiée par une grande famille de médiateurs : les SPMs (*Specialized pro-resolving mediators*). Ils sont issus des oméga-3 : les lipoxines, les résolvines, les protectines et les marésines découvertes par l'équipe de C. Serhan.

L'inflammation persistante est à l'origine du vieillissement accéléré et des maladies chroniques. Elle devient une offense, avec l'intensité de la réponse qui est exagérée (douleur et destruction tissulaire). La réponse immunitaire étant persistante, la résolution est insuffisante et ne permettra pas à un retour à l'homéostasie [4].

On comprend alors mieux l'importance des oméga-3, en apport suffisant, dans notre alimentation quotidienne.

Recommandation des apports en lipides

Selon l'Anses 2019, les recommandations des apports en lipides doivent représenter 35-40 % des apports énergétiques totaux avec la répartition suivante [5] :
– AG monoinsaturés (AGMI) 60 % (une double liaison) ;
– AG saturés (AGS) 25 % (pas de double liaison) ;
– AG polyinsaturés (AGPI) 15 % (plusieurs doubles liaisons) : oméga-6 (ω-6) et oméga-3 (ω-3).

Les recommandations nutritionnelles de 2019 sont les suivantes : obtenir un rapport idéal oméga-6/oméga-3 de 5 pour 1, or il est actuellement de 20 pour 1. Idéalement, il faudrait un apport en acide docosahexaénoïque (DHA) de 250 mg/j et en acide eicosapentaénoïque (EPA) de 250 mg/j contenus dans les poissons gras des mers froides à raison d'un minimum de 2 fois/semaine [6].

1. Réguler l'apport en oméga-6

Il faut garder l'apport recommandé en acide linoléique, chef de file des oméga-6, car c'est un AG essentiel (2 g/j). Tout en évitant l'excès, par la consommation de margarine, d'huile de tournesol, de viandes (excès d'acide arachidonique AA) et de biscuiterie industrielle (huiles végétales saturées, risque d'AG

trans). L'alimentation issue des animaux d'élevage est actuellement trop riche en oméga-6 (animaux nourris au soja et au maïs).

2. Où trouver les oméga-3 dans l'alimentation ?

Adopter une diète méditerranéenne est la meilleure prévention. Elle se définit par la consommation en abondance de fruits, de légumes, de légumineuses, de céréales, d'herbes aromatiques et d'huile d'olive ainsi qu'une consommation modérée de produits laitiers d'origine variée, d'œufs, de vin et une consommation limitée de poissons et faible de viandes.

>>> Pour obtenir 1,3 g d'oméga-3 d'origine végétale, c'est-à-dire l'acide alpha-linolénique (ALA) contenu dans les huiles et les oléagineux, il est conseillé de consommer : 2 mL d'huile de lin ou 2 cuillères à café de graines de lin broyées, ou 1 cuillère à soupe d'huile de colza, ou ½ tasse de noix de Grenoble, ou 1 cuillère à soupe d'huile de soja.

>>> Pour obtenir 1,3 g d'oméga-3 d'origine animale (EPA/DHA), il est conseillé de consommer : 50 g de maquereau de l'Atlantique, 65 g de saumon d'Atlantique d'élevage, 80 g de saumon rose ou rouge en conserve, 80 g de hareng de l'Atlantique ou du Pacifique, 130 g de thon en conserve ou 130 g de sardines en conserve.

Le risque de déficit serait plus élevé chez les végétariens et les végétaliens stricts qu'il faudrait supplémenter systématiquement en oméga-3.

3. Filière Bleu-Blanc-Cœur

L'association ayant le label "Bleu-Blanc-Cœur" s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la chaîne alimentaire, du champ vers l'assiette. Elle accompagne les éleveurs pour les aider à mettre sur le marché des produits naturellement riches en oméga-3. En effet, le bétail ingère des fourrages et des graines riches en oméga-3 (herbe, lin, luzerne, féverole, lupin…). Les études ont montré que cette alimentation enrichie contribue au rééquilibrage des apports en AG avec diminution des AG saturés et augmentation des AGPI oméga-3 avec une amélioration de l'insulinorésistance, du cholestérol et de l'obésité [7-11].

Quels sont leurs effets sur la santé ?

1. Le développement cérébral du fœtus

Le DHA est indispensable au développement du système nerveux et de la rétine du fœtus. Il se met en réserve dans le tissu adipeux pour terminer le développement cérébral après la naissance. En conséquence, des apports suffisants sont indispensables aux femmes en âge de procréer, aux femmes enceintes et allaitantes, et aux enfants.

2. En cardiologie

L'index oméga-3 est un rapport fondamental à connaître pour la prise en charge nutritionnelle des patients. C'est Harris qui, en 2004 [12], propose le calcul de cet index qui devrait être au-delà de 8 % pour une prévention cardiovasculaire optimale. Il s'agit de la proportion EPA + DHA sur la totalité des AG de la membrane phospholipidique du globule rouge, évalué lors d'un profil des AG érythrocytaires. Or, en France, cet index est de 5 % en moyenne. Les oméga-3 diminuent la tension artérielle chez les hypertendus, le taux de triglycérides, ainsi que la morbidité et la mortalité chez les patients porteurs au préalable d'une pathologie cardiovasculaire. Ils ont une action anti-inflammatoire avec les eicocosanoïdes moins inflammatoires et les SPMs qui en découlent. Ils augmentent la fluidité membranaire et ont un impact direct sur l'électrophysiologie du myocyte en jouant sur les protéines transmembranaires que sont les canaux ioniques. Par ailleurs, les oméga-3 ont un effet hypo-triglycéridémiant et augmentent le HDL cholestérol.

3. Obésité

L'excès d'oméga-6 est obésogène par la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires avec les risques cardio-métaboliques.

4. En diabétologie : insulino-sensibilisateur

Chez le diabétique, la Δ-6-désaturase hépatique n'est pas fonctionnelle ; le taux de conversion de ALA en EPA et DHA est faible, il faut donc supplémenter par des huiles de poissons riches en EPA/DHA. Leur apport lutte contre l'insulinorésistance et le syndrome métabolique, le surpoids et l'obésité, et prévient le diabète de type 2 et ses complications.

5. Le cerveau

Les oméga-3 ont un effet positif sur le maintien de la santé mentale (dépression, avec notamment la dépression du post-partum). En effet, le cerveau de l'enfant contient 60 % de lipides riches en DHA, il a donc épuisé les réserves en oméga-3 de sa mère au cours de son développement.

Par ailleurs, les démences, dont l'Alzheimer, peuvent bénéficier d'un apport en oméga-3.

Concernant la mémoire, le DHA est impliqué dans les fonctions de mémorisation en participant à la transmission du signal nerveux.

Concernant les troubles de l'humeur et la dépression, les oméga-3 ont montré leur rôle dans la plasticité cérébrale, dans la lutte contre la neuro-inflammation, réduisant les troubles cognitifs et prévenant l'apparition du stress, de l'anxiété et de la dépression.

6. En ophtalmologie

EPA et DHA sont impliqués dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) à condition de

Micronutrition et médecine fonctionnelle

manger au moins une portion de poisson gras/semaine.

En dermatologie [13]

1. Rappel sur la biochimie des lipides cutanés

La synthèse des dérivés (EPA/DHA) des AGPI oméga-3 est minime dans la peau car les enzymes Δ-6 et Δ-5-désaturases n'y sont pas exprimées. C'est le foie qui lui fournit les dérivés nécessaires. Ces enzymes sont cruciales dans la synthèse en cascade des modulateurs moins inflammatoires EPA-DHA et SPMs. Or, nous avons vu qu'il existe de nombreux facteurs limitants à la fonctionnalité de ces enzymes [1].

Il y a un taux de conversion très bas entre ALA oméga-6 et LA oméga-3.

L'épiderme est composé de cellules et d'une matrice extracellulaire (MEC) riche en lipides avec LA (acide linoléique oméga-6) devenant le principal AG. C'est le précurseur des céramides, un composant important de la matrice, qui forme la barrière perméable du *stratum corneum*. Cette barrière consiste en 3 principaux composants : la matrice lipidique extracellulaire, l'enveloppe cornéifiée et les fibrilles de kératine épaisses agrégées par la protéine filaggrine. Cette MEC comporte 50 % de céramides, 25 % de cholestérol et 15 % d'acides gras libres. L'épiderme peut synthétiser des AG monoinsaturés et saturés mais pas les AG polyinsaturés qui doivent obligatoirement être apportés soit par l'alimentation, soit par une supplémentation adéquate.

2. Les dermatoses inflammatoires

Des changements majeurs ont eu lieu ces dernières décades dans notre mode alimentaire alors que nos gènes n'ont pas changé depuis le Paléolithique. La *western diet*, déficiente en oméga-3 et riche en oméga-6, promeut la pathogénie de nombreuses maladies inflammatoires cutanées. La supplémentation des oméga-3 anti-inflammatoires devrait être encouragée.

3. La dermatite atopique (DA)

Sa physiopathologie est caractérisée par une dysfonction de la barrière épidermique, une dysrégulation de l'immunité et une altération du microbiome, ces 3 catégories pouvant chacune être modulée par des facteurs génétiques et environnementaux.

La supplémentation en huiles de poissons, contenant EPA/DHA, améliore les symptômes de la DA, grâce aux AGPI oméga-3 ayant des effets anti-inflammatoires, une inhibition de la prolifération des lymphocytes, une production de cytokines et d'anticorps, une expression de molécules d'adhésion, une activité des lymphocytes *Natural killer* et une apoptose ciblée.

Pendant la grossesse, la supplémentation en oméga-3 a été associée à l'amélioration de la sévérité clinique de la DA pendant la 1re année de l'enfant. L'allaitement maternel exclusif, pendant les 3 premiers mois de la vie, a un effet protecteur pour le développement de la DA chez les enfants dont la famille est porteuse de DA.

De plus, les eicosanoïdes interviennent dans la phase de résolution de l'inflammation aiguë. Dérivée de l'EPA, la résolvine E1 réduit la migration des cellules dendritiques, la production d'interleukine IL12, la migration transendothéliale de neutrophiles et l'inflammation du derme.

Par ailleurs, dans le traitement de la DA, l'utilisation de EPA/DHA peut améliorer l'inflammation par la modulation des *Toll like receptors* 2 et 4 (TLR2, TLR4) et des voies de signalisation intracellulaires qu'ils engendrent [13]. Ces TLRs sont des glycoprotéines localisées sur la plupart des membranes cellulaires et sont capables de reconnaître certaines molécules exogènes de microorganismes pathogènes : les PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*). Dans la DA, un polymorphisme génétique dans le TLR2 a été démontré pour être associé à une capacité diminuée à nettoyer le *Staphylococcus aureus*.

4. Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie systémique inflammatoire multifactorielle ayant de nombreuses comorbidités telles que : mauvaise alimentation, obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2, maladies inflammatoires digestives, maladies cardiaques, dépression, tabac, trauma et stress. Celle-ci est caractérisée par une hyperprolifération anormale des kératinocytes qui augmentent liée à une activation des cellules T, consécutives à la production d'acide arachidonique oméga-6 qui génère une surproduction de médiateurs pro-inflammatoires.

L'action des AGPI en supplémentation est basée sur l'inhibition de l'inflammation par l'acide alpha-linolénique oméga-3 et ses dérivés. Elle repose sur la maintenance de la fonction barrière, la maturation et la différenciation du *stratum corneum* sur l'inhibition des eicosanoïdes pro-inflammatoires, la formation des corps lamellaires, l'inhibition de la lipooxygénase (LOX) et la suppression de cytokines.

En 2017, une revue systématique des effets des apports d'AGPI oméga-3 dans la sévérité du psoriasis a été publiée par Upala [14]. Pour optimiser le score PASI (*Psoriasis area and severity index*), il faut de hautes doses > 1 800 mg/jour et 2 mois de traitement pour améliorer l'érythème et la desquamation. Des bénéfices secondaires de cette supplémentation ont permis d'avoir des effets hypolipidémiants et une prévention sur l'obésité et l'insulinorésistance.

5. L'acné

L'acné vulgaire est une maladie inflammatoire chronique de la peau touchant

les follicules pilosébacés. Des facteurs génétiques, des mécanismes neuro-endocrines et l'alimentation occidentale sont en cause.

La ***figure 1*** présente les mécanismes par lesquels les AG oméga-3 diminuent les 4 facteurs pathogéniques principaux dans l'acné :
– augmentation de la production de sébum ;
– kératinisation folliculaire altérée ;
– colonisation par *Cutibacterium acnes* ;
– inflammation.

L'acné était peu décrite dans les sociétés peu industrialisées comme chez les Inuits ou à Okinawa (Japon), mais dès que ces populations adoptent une vie moderne avec une alimentation occidentale, la prévalence de l'acné augmente à des taux similaires à ceux de nos sociétés occidentales. L'alimentation occidentale est caractérisée par un rapport oméga-3/oméga-6 bas, avec très peu d'apport de poissons et de légumes. De plus les oméga-3 sont oxydés pendant leur fabrication et leur cuisson. Par ailleurs, les produits laitiers et les carbohydrates ayant un index glycémique élevé sont connus pour promouvoir l'acné. L'inflammation est l'événement le plus précoce dans la pathogénie de l'acné.

Cutibacterium acnes augmente l'expression des TLR1 et 2 à la fois sur les kératinocytes et sur les sébocytes amenant à l'activation du NF-kB, voie de signalisation de l'inflammation. Les oméga-3 empêchent la dimérisation des TLR1-2. Ils ont permis une meilleure hydratation des lèvres chez les patients sous isotrétinoïne qui présentaient une chéilite liée à l'activité sébo-suppressive du médicament. Par ailleurs, ils ont également permis de stabiliser l'augmentation prévisible des triglycérides.

La supplémentation

L'Anses estime que les ANC (apports nutritionnels conseillés) sont de 2 g/jour pour l'acide alpha-linolénique et 200 mg pour le DHA. Pour la supplémentation, l'idéal est de se baser sur le statut en acide gras érythrocytaires du patient pour être précis et juste. Il sera important de vérifier par un nouveau statut réalisé ultérieurement la bonne assimilation de

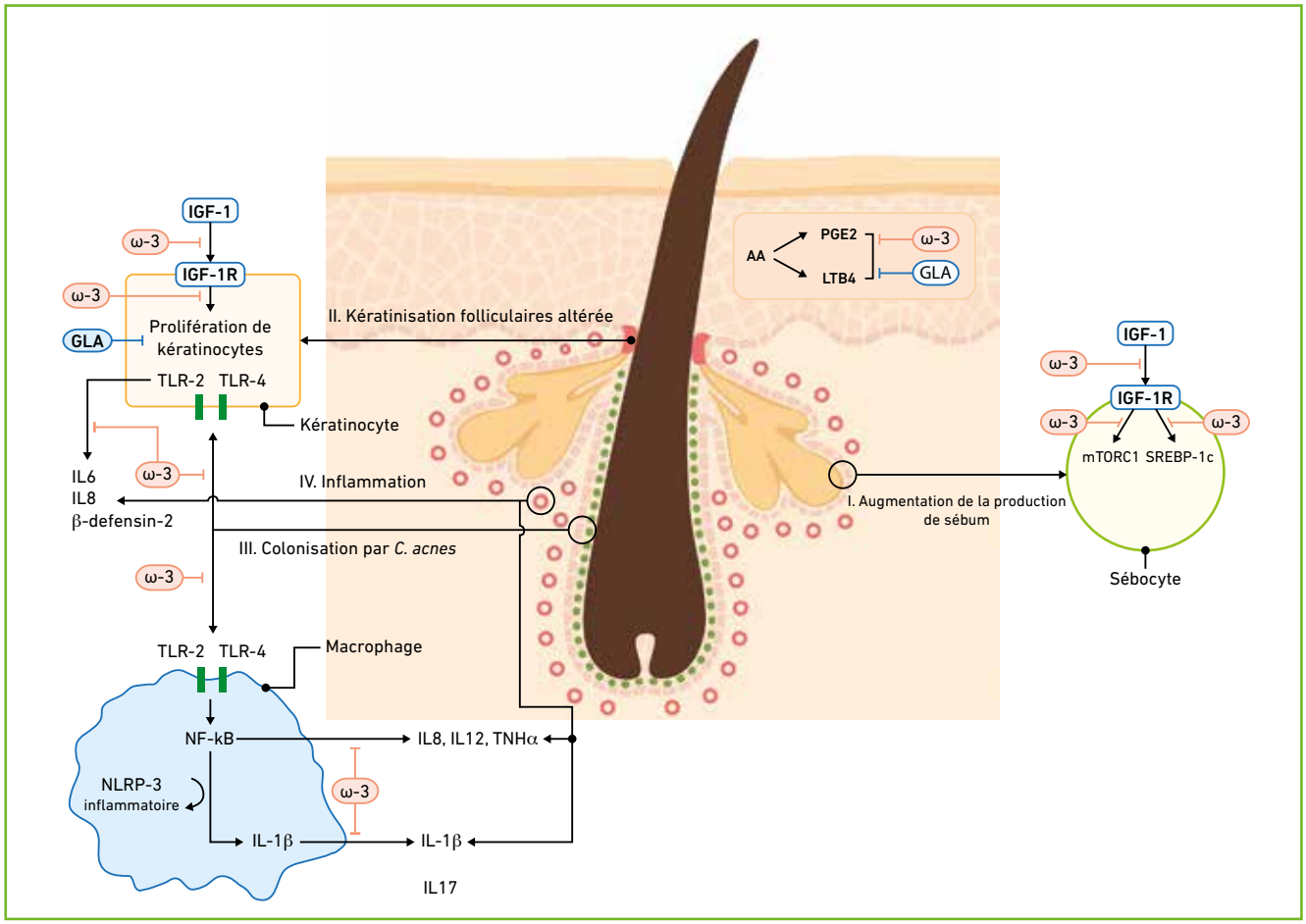

Fig. 1 : Schéma des mécanismes par lesquels les AG oméga-3 diminuent les 4 principaux facteurs pathogéniques de l'acné [13].

Micronutrition et médecine fonctionnelle

ces oméga-3 car cela nécessite une bonne digestion, la présence de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques, ainsi qu'une bonne assimilation grâce à un intestin fonctionnel.

La qualité des huiles de poissons en supplémentation est primordiale. Une bonne huile est une huile concentrée en oméga-3, stable avec une bonne biodisponibilité, dépourvue de contaminants et avec une bonne traçabilité.

Le label EPAX® est la marque leader mondial des concentrés en oméga-3 ayant de très hautes qualités (durabilité, traçabilité, sûreté et pureté). Les huiles sont obtenues à partir de poissons sauvages pêchés en mer selon les exigences de la pêche durable 100 % écoresponsable et certifiées par l'organisme "*friend of the sea*". Il faudra les privilégier sous forme de triglycérides naturelles plutôt que sous forme d'esters car elles seront plus biodisponibles. L'indice TOTOX permet de mesurer le degré d'oxydation d'une huile : il doit être inférieur à 10.

La nouveauté est l'apparition de compléments alimentaires à base d'EPA/DHA dans lesquels on a rajouté les médiateurs de la résolution de l'inflammation (SPMs) qui semblent très prometteurs dans les pathologies inflammatoires cutanées [15]. Des études cliniques à grande échelle seront nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

Les oméga-3 en cosmétologie

On prescrit depuis longtemps des cosmétiques à base d'huile d'onagre et de bourrache (oméga-6) dans l'hydratation et dans le vieillissement cutané. Ils entrent dans la composition des céramides reconstituant les lipides épidermiques avec un maintien de l'élasticité de la peau. Par contre, les oméga-3 sont plus récents : il s'agit d'huile de cameline issue des graines du petit lin (*Camelina sativa*) aux propriétés adoucissantes, apaisantes, antioxydantes, réparatrices et surtout anti-inflammatoires, conseillée pour les peaux atopiques et sensibles.

En pratique

Les études cliniques prouvent l'importance des oméga-3 dans la résolution de l'inflammation. Si votre alimentation ne vous apporte pas l'huile d'olive, de colza, de chanvre, de lin ou de cameline à raison de 2-3 cuillères à soupe/jour, ni de petits poissons gras (anchois, sardines, maquereaux, harengs, saumon) au moins 2 fois/semaine, alors il est recommandé de vous supplémenter en EPA/DHA à raison de 1,5 g à 2 g/jour et de refaire une cure régulièrement. Comptez 3 mois minimum pour voir les bénéfices, notamment sur le cerveau avec les capacités de mémoire renforcées, et constater que l'inflammation systémique de bas grade a diminué.

BIBLIOGRAPHIE

1. Béchaux S. Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 1). Rappels biochimiques, eicosanoïdes, statut en acides gras et rôles. *Réalités Thérap en Dermato-Vénérologie* n°292, mai-juin 2020- Cahier 1.
2. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 2014;510:92-101. Pdf en accès libre
3. Castronovo V. Innovation dans la gestion de l'inflammation. Les SPMs Specialized Pro-resolving Mediators. Webinar du 5/09/2020. Laboratoire Bionutrics.
4. Castronovo V. Cours de médecine fonctionnelle et nutritionnelle à Paris. Module 2 : Les acides gras. 2016.
5. www. anses.fr. Les lipides. Mis à jour le 7/03/2019.
6. www. anses.fr. Les acides gras oméga-3. Mis à jour le 6/03/2019.
7. www.bleu-blanc-coeur.org.
8. Gasq E. Comment améliorer les apports en omega-3 ? Des recommandations de l'ANSES à des conseils pratiques utiles aux généralistes. Thesante.ups.tlse.fr. 2014TOU31135 (PDF en accès libre).
9. Benedetti L. Les échos de la micronutrition n°48. Oméga-3 : l'alpha et l'oméga de la santé ? www. iedm.asso.fr.
10. Weil P, Chesneau G, Norohanta D *et al.* Effects of introducing in livestock diet on blood fatty acid composition of consumers of animal products. *Ann Nutr Metab*, 2002;46:182-191.
11. Legrand P, Schmitt B, Catheline D *et al.* The consumption of food products from linseed-fed animals maintains erythrocyte oméga-3 fatty acids in obese humans. *Lipids*, 2010;45:11-19.
12. Harris WS, Von Schacky C. The omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive medicine*, 2004;39:212-220.
13. Balić A, Vlašić D, Žužul K *et al.* Oméga-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci*, 2020;21:741.
14. Upala S, Yong WC, Theparee T *et al.* Effect of omega-3 fatty acids on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*, 2017;20:442-450.
15. CN Serhan, BD Levy. Resolvins in inflammation emergence of the pro resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*, 2018;128:2657-2669.

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