

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 20 Mars 2019
Par M. LIBERT Julien**

**Oméga-3 : Quelle supplémentation apporte le meilleur bénéfice thérapeutique
pour le patient ?**

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse: DURIEZ Patrick, Professeur des universités,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MORGENROTH Thomas, Maître de conférences en Droit et Economie
Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : LEBRUN Charles-Edouard, Docteur en pharmacie, Pharmacie
du Croisé-Laroche



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président:	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services:	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales:	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	ChérifaMounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	12
Liste des abréviations	14
Introduction.....	16
Partie n°1 : les acides gras d'Oméga-3	18
1. GENERALITES& DEFINITIONS	18
1.1 Découverte.....	18
1.2 Acide gras poly insaturés.....	19
1.3 Caractère essentiel.....	20
1.4 Nomenclature.....	21
2. METABOLISME.....	22
2.1 Acide alpha-linolénique et acide linoléique.....	22
2.2 EPA & DHA.....	23
3. FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DES OMEGA-3	24
3.1 Composants membranaires.....	24
3.2 Transcription génique et activité enzymatique.....	25
3.3 Modulation du système endocannabinoïde.....	25
3.4 Les Eicosanoïdes.....	26
3.5 Les impacts.....	28
4. OMEGA-3 ET SANTE	30
4.1 Index d'oméga-3 : marqueur biologique.....	31
4.2 Rapport Oméga-6 / Oméga-3.....	33
4.3 Recommandations nutritionnelles.....	35
4.4 Données sur les apports en acides gras de la population française.....	36
4.5 Allégations.....	37
5. SOURCES ALIMENTAIRES NATURELLES EN OMEGA-3.....	39
5.1 Les sources végétales.....	39
5.2 Les sources animales.....	42
5.2.1 Les poissons.....	42
5.2.2 Les bactéries marines.....	43
5.2.3 Les micro-algues.....	43
5.2.4 Le Krill.....	44
Partie n°2 : le krill.....	45
1. QU'EST CE LE KRILL ?	46
2. L'HUILE DE KRILL : POURQUOI EST-ELLE SI SPECIALE ?	47
2.1 Les Oméga-3 sous forme de phospholipides dans l'huile de Krill	47
2.2 Les Oméga-3 de Krill ne procurent pas d'arrière goût de poisson.....	48
2.3 Digestion et absorption des phospholipides et des triglycérides.....	49
2.4 Le transport des triglycérides et des phospholipides.....	49
2.5 Les phospholipides oméga-3 augmentent la biodisponibilité des cellules tissulaire.....	50
2.6 Augmentation des concentrations plasmatiques d'EPA et de DHA avec les phospholipides de l'huile de krill.....	51
3. LES BENEFICES DE L'HUILE DE KRILL.....	52
3.1 Phospholipides.....	52
3.2 Choline.....	53
3.3 Astaxanthine.....	54
4. QUELLES PERSONNES PEUVENT BENEFICIER D'UNE SUPPLEMENTATION EN OMEGA-3 DE KRILL ?.....	54
4.1 Femme enceinte.....	55
4.2 Enfants.....	55
4.2.1 Stress.....	55
4.2.2 Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité ou TDAH	56
4.2.3 Agression chez l'enfant et l'adolescent.....	57
4.3 Santé cérébrale : Humeur, stress, dépression et agressivité.....	58

4.3.1 Agression	59
4.3.2 Dépression	60
4.3.3 Anxiété et attaque de panique	61
4.4 <i>Fonction immunitaire</i>	61
4.5 <i>Les Femmes</i>	62
4.6 <i>Sportifs et Performance physique</i>	63
4.6.1 Les oméga-3 protègent le cœur des sportifs.....	63
4.6.2 La supplémentation en EPA et DHA améliore la déformabilité des globules rouges	64
4.6.3 La supplémentation en EPA et DHA améliore la circulation sanguine.....	64
4.6.4 La supplémentation en EPA et DHA augmente les performances chez les sujets non entraînés.....	65
4.7 <i>Personnes âgées</i>	65
4.7.1 Un index oméga-3 élevé ralentit le vieillissement biologique	65
4.8 <i>Santé de la peau</i>	66
4.8.1 Vieillesse et protection contre les UV	66
4.8.2 Acné	67
4.8.3 Cicatrisation	67
4.9 <i>Les yeux</i>	67
5. QUELLES SONT LES PATHOLOGIES CONCERNEES ?	68
5.1 <i>Maladies cardiaques</i>	68
5.1.1 Coronaropathie et athérosclérose	68
5.1.2 Infarctus du myocarde	69
5.2 <i>Hypertension artérielle</i>	70
5.3 <i>Dyslipidémie</i>	70
5.4 <i>Obésité</i>	72
5.4.1 L'huile de krill réduit les endocannabinoïdes plasmatiques.....	73
5.4.2 L'huile de krill active le métabolisme bruleur de graisses	73
5.5 <i>Diabète de type 2</i>	74
5.6 <i>L'inflammation chronique silencieuse</i>	75
5.6.1 Arthrose.....	76
5.6.2 Allergies.....	77
5.6.3 Asthme.....	77
5.6.4 Cancer.....	78
5.6.5 Inflammation intestinale.....	78
Partie n°3 : Observation, Méthodologie et Sélection	80
1. CONSOMMATION ET DANGER	80
1.1 <i>Consommation de poisson des français en 2017</i>	80
1.2 <i>Pollution : les océans agonisent</i>	81
1.2.1 Méthylmercure et maladie de Charcot	82
1.3 <i>Recommandations Anses</i>	83
2. ENRICHISSEMENT, AQUACULTURE & PRODUIS TRANSFORMES : QUELS RISQUES ?	85
2.1 <i>Consommation de masse et produits industriels</i>	87
2.2 <i>Un nouveau marqueur de risque : l'index d'Oméga-3</i>	88
3. QU'ELLE EST LA MEILLEURE SUPPLEMENTATION ?	89
3.1 <i>L'apparition de la micronutrition</i>	89
3.2 <i>Les compléments alimentaires en Oméga-3</i>	90
3.3 <i>Caractéristiques : Poisson vs Krill</i>	91
4. METHODOLOGIE ET TESTS	96
4.1 <i>Produits vendus en pharmacie d'officine</i>	97
4.2 <i>Tests réalisés</i>	101
4.3 <i>Test sur l'index d'oméga-3</i>	103
Conclusion.....	107
Liste des figures	108
Liste des tableaux.....	109
Références	110

Remerciements

À mon directeur de jury,

Monsieur le professeur Patrick DURIEZ, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce jury. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité permanente au cours de l'élaboration de cette thèse. J'espère que vous y trouverez un sujet de réflexion intéressant.

À mon président et conseiller de thèse,

Monsieur le professeur Thomas MORGENROTH, je te remercie pour tout l'aide apportée dans l'accompagnement de A à Z de cette thèse. Un grand merci également pour m'avoir conseillé et guidé au niveau professionnel, grâce à toi j'ai développé de nouvelles compétences dans le milieu de l'industrie pharmaceutique.

À mon assesseur de jury,

Docteur Charles-Edouard LEBRUN, je te remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour tes conseils en officine lors de mes débuts sur le terrain, cela m'a permis d'améliorer mes formations auprès des équipes officinales.

À toute ma famille et mes parents,

Merci pour votre soutien, votre présence, votre écoute et votre patience pendant toutes ces années d'études et encore aujourd'hui. Merci pour tout !

À mes ami(e)s de la faculté,

Merci à tous pour ces années passées ensemble à réviser, en amphi et bien plus encore.

À mes ami(e)s d'enfance,

Merci d'être toujours là après tant d'années . Merci pour les bons moments passés ensemble et pour les autres dans le futur.

Liste des abréviations

$\Delta 6D$: delta-6-désaturase
2-AG : 2-arachidonoyl glycérol
AA : acide arachidonique
AESA : apport énergétique sans alcool
AET : apport énergétique total
AFSSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments
AGMI : acides gras mono-insaturés
AGPI : acides gras polyinsaturés
AGS : acides gras saturés
AL : acide linoléique
ALA : acide α -linoléique
ANC : apports nutritionnels conseillés
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CB1 : récepteur cannabinoïde de type 1
CK : créatine kinase
COX : voie des cyclo-oxygénases
CRP : protéine C-réactive
DHA : acide docosahexaénoïque
DPA : acide docosapentaénoïque
DSS : Dextran Sodium Sulfate
E-EPA : icosapentéthyl EPA
EPA : acide eicosapentaénoïque
FAAH : fatty acid amide hydrolase
HDL : lipoprotéine de haute densité
HNF4 : hepatic nuclear factor 4
HOMA : Homeostasis Model Assessment of insulin resistance
ICS : inflammation chronique silencieuse
IL-6 : interleukine-6
INCA : étude individuelle nationale sur les consommations alimentaires
LDL : lipoprotéine de basse densité
LOX : voie des lipoxygénases
LT : leucotriènes
LTB5 : leucotriènes de série 5
LXR α : liver X Receptor
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
OTC : over the counter
PG : prostaglandines
PGE3 : prostaglandines de série 3
PGI : prostacyclines
PGI2 : prostacycline I2
PL : phospholipides
POP : polluants organiques persistants
PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor
RXR α : retinoid X receptor
SPM : syndrome prémenstruel
SREBP-1c : sterol regulatory element binding protein-1c
TB : trouble bipolaire
TDAH : trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité

TDM : trouble dépressif majeur
TG : triglycérides
TX : thromboxanes
TXA2 : thromboxane A2
UVR : rayon ultraviolet

Introduction

Nous ne pouvons pas nier aujourd'hui l'engouement de la population pour les compléments alimentaires, relayé par beaucoup de médias qui développent dans leurs articles des conseils pour mieux gérer sa santé ou surtout pour la gérer de façon la plus naturelle possible.

C'est pourquoi, le marché de la micronutrition est un marché dynamique en nette progression et en constante évolution. Les compléments alimentaires en France représentaient 1,8 milliards d'euros de chiffres d'affaires en 2017. Ce marché est dynamique avec une croissance de 5,8 % par rapport à 2016. La pharmacie d'officine reste le circuit de distribution principal avec plus de 51 % des parts de marché (1).

Les études du marché des oméga-3 montrent que ce marché est tout aussi dynamique. Il a maintenu une croissance relativement optimiste depuis quelques années.

En 2016, la taille du marché des compléments alimentaires oméga-3 avait augmenté de 5,61 % par rapport à l'année précédente. Les analystes prévoient que d'ici 2021, la taille du marché mondial des oméga-3 atteindra 868 millions de dollars (2).

Dans un premier temps nous présenterons les généralités sur les acides gras oméga-3, leurs rôles physiologiques ainsi que leurs impacts sur la santé humaine.

Aujourd'hui, nous savons que le ratio oméga-6/oméga-3 est devenu un problème de santé publique ; il est recommandé d'augmenter les apports en oméga-3 et de diminuer en parallèle les apports en oméga-6 pour rééquilibrer ce ratio ce qui est déterminant pour le bon fonctionnement de l'organisme. En effet, c'est ce ratio qui contrôle la prévalence des maladies chroniques inflammatoires telles que le diabète, les pathologies cardiovasculaires, l'obésité, l'arthrose, ou encore le cancer. Des pathologies qui s'avèrent actuellement en hausse dans le monde occidental.

Les principales causes de ce déséquilibre seront mises en avant, notamment les habitudes alimentaires occidentales en faveur des oméga-6, la sous-consommation d'oméga-3, la pollution des sources d'oméga-3, les régimes et cultures des poissons composés de maïs, de soja, très riches en oméga-6.

Dans un second temps nous étudierons plus particulièrement les bénéfices du krill, de l'espèce *Euphausia Superba*, ses indications sur la santé humaine et tenterons de mettre en évidence ses spécificités si particulières.

Cette petite crevette pêchée en antarctique, source marine d'oméga-3 mais également de phospholipides, de choline et d'astaxanthine semblerait être une alternative aux oméga-3 de poisson.

Comment l'huile de krill peut-elle apporter davantage d'oméga-3 que les huiles de poisson ?

D'autres questions se posent et sont tout aussi intéressantes. D'où cette problématique de thèse : Quelle est aujourd'hui la supplémentation en oméga-3 apportant le meilleur bénéfice thérapeutique ?

Mais aussi : Quels sont les risques avérés de la pollution des mers et océans, qui interpelle aujourd'hui de nombreuses personnes ?

Pour répondre à ces différentes questions, nous analyserons les risques pour la santé liés à la consommation de poissons et effectuerons une comparaison détaillée entre le krill et le poisson.

Puis nous terminerons par une étude de marché des produits sources d'oméga-3 vendus en pharmacie d'officine. Cette analyse des produits sera réalisée uniquement à partir d'oméga-3 issus de krill et permettra de trouver la supplémentation la plus efficace et bénéfique pour la santé des patients.

Partie n°1 : les acides gras d'Oméga-3

1. Généralités & définitions

1.1 Découverte

À l'origine, dès la première partie du 20^{ème} siècle, les acides gras n'étaient pas considérés comme des nutriments essentiels car ils pouvaient être synthétisés par des glucides alimentaires. La graisse était reconnue pour son excellente source d'énergie, notamment les lipides, nécessaire à la croissance et à une fonction physiologique normale.

En 1929, George Oswald Burr, s'oppose à ce constat. Selon ses observations, il rapporte que la carence observée sur des rats nourris sans graisse était causée par l'absence d'acide gras alimentaire et non par un manque de lipides contenues dans la graisse.

Il en a conclu que les acides gras alimentaires étaient des nutriments essentiels et a montré que l'acide linoléique, l'analogue de l'acide gras oméga-3 était un acide gras essentiel. La découverte des acides gras essentiels s'avéra l'une des grandes avancées de la recherche sur les lipides(3).

En Parallèle des théories et affirmations scientifiques, des études et observations ont été réalisées. En 1741, Hans Egede un missionnaire danois, surnommé « l'Apôtre du Groenland » constatait que les Inuits étaient forts et tombaient très rarement malades (4-5).

Environ deux siècles plus tard deux chercheurs danois, Niels Kromann et Anders Green, vont mener de 1950 à 1974 une étude épidémiologique sur l'état de santé et l'observation des pathologies chroniques des habitants de Upernavik, une commune du Groenland. Cette étude concerne 1800 esquimaux répartis en deux groupes, le premier groupe concerne ceux vivant sur la banquise et qui ont gardé le mode de vie traditionnel ; le second groupe à émigré au Danemark et partage le même mode de vie que les danois.

Les chercheurs vont observer d'énormes différences. Premièrement, seulement 3 infarctus du myocarde sont observés pour le groupe resté sur la banquise contre 40 pour le second groupe. Il faut savoir que le taux de mortalité par maladies coronariennes est de 3,5 % chez les esquimaux alors que pour les pays occidentaux ce taux varie de 45 à 50 %. Deuxièmement, ils vont observer que les esquimaux restés sur la banquise ne vont quasiment pas être touchés par d'autres pathologies inflammatoires comme le diabète, la sclérose en plaque, l'asthme, le psoriasis (6).

De 1971 à 1980, Jorn Dyerberg et Hans Bang deux chercheurs danois, vont étudier l'alimentation des esquimaux. Ils constatent que les esquimaux ont une très forte consommation de poissons, environ 400 g par jour en moyenne. Ils en concluent que cette consommation de poissons est la résultante du faible taux de maladie cardiovasculaire. Ils expliquent également que les esquimaux qui mangent plus de

200 g de poissons par jour ont nettement moins de maladies cardiovasculaires que le groupe émigré au Danemark (7).

1.2 Acide gras poly insaturés

Les oméga-3 sont des acides gras poly insaturés qui appartiennent à la famille des lipides. Ces lipides ont une particularité, ils sont pratiquement tous insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques comme l'éthanol.

Ces acides gras se composent, d'une chaîne hydrocarbonée linéaire dont la longueur varie généralement de 12 à 22 atomes de carbone et composée d'un groupement carboxyle (COOH) pour une extrémité et d'un groupement méthyle (CH₃) pour l'autre.

Leur formule générale peut s'écrire **CH₃-(CH₂)_n- COOH** ou **C_nH_{2n}O₂**.

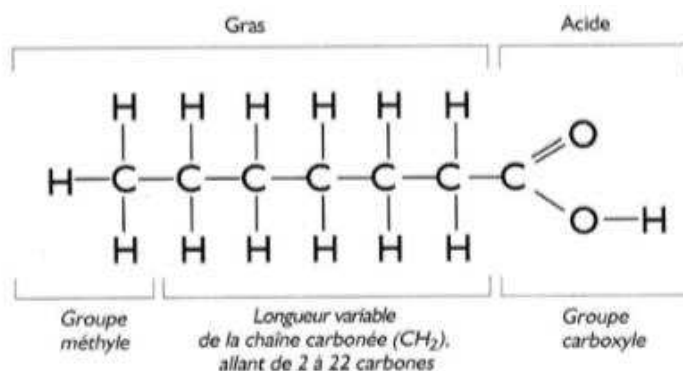


Figure 1 : Structure d'un acide gras

Il existe des sous-familles bien distinctes, selon le nombre de doubles liaisons ou d'insaturations qu'ils possèdent.

Les acides gras saturés ou AGS n'ont aucunes doubles liaisons dans leur chaîne hydrocarbonée, les acides gras mono-insaturés ou AGMI ont une seule double liaison alors que les acides gras polyinsaturés ou AGPI possèdent au moins deux doubles liaisons dans leur chaîne.

Les acides gras oméga-3 et 6 appartiennent à la sous-famille des acides gras polyinsaturés. Les doubles liaisons de ces AGPI sont généralement en positions *cis* et sont séparées les unes des autres par trois atomes de carbone.

Pour distinguer les oméga-3 des oméga-6, il faut regarder la position de la première double liaison qui est sur le troisième atome de carbone en partant de l'extrémité méthyle terminale de cet acide gras.

1.3 Caractère essentiel

Dans la première partie du 20^{ème} siècle, le terme « essentiel » apparaît dans un premier temps grâce aux travaux de George Oswald Burr sur les rats. Il met en évidence ce caractère indispensable par un apport alimentaire totalement dépourvu d'acide gras chez le rat et observe des symptômes comme la chute de poils, le dessèchement, le retard de croissance, la desquamation, les altérations de reproduction (8).

Dans les années suivantes, des études supplémentaires sur animaux ont permis d'approfondir les connaissances sur le métabolisme des AGPI. Cela a permis de montrer que les acides linoléiques ou AL et acides α -linoléique ou ALA ne sont pas synthétisés par les animaux.

Chez l'homme, on étudie deux groupes ayant un régime alimentaire dépourvu de lipides, on observe l'apparition d'eczéma, de lésions cutanées et sur le nourrisson allaité des desquamations ainsi qu'un dessèchement de la peau. Ces observations montrent le caractère indispensable de l'acide linoléique car lorsqu'on l'ajoute à ce régime alimentaire, les symptômes disparaissent (9).

Par la suite, sur une petite fille carencée en oméga-3 on observe qu'une supplémentation en acide α -linoléique va réduire rapidement puis supprimer les troubles neurologiques des systèmes sensoriel et moteur (engourdissement, troubles de la vision, faiblesse musculaire) et normaliser le taux d'oméga-3 sanguin (10). En 1985 le caractère « essentiel » et indispensable des oméga-3 pour l'homme est de ce fait accepté.

Si, le corps humain est capable de modifier les acides gras d'origine alimentaire et endogène en des structures différentes, c'est à dire avec des simples ou doubles liaisons et avec une chaîne courte ou une chaîne longue, l'organisme ne peut pas les synthétiser lui-même les acides gras polyinsaturés dits « essentiels », à savoir, l'acide linoléique pour les oméga-6 et l'acide α -linoléique pour les oméga-3 (11).

L'ALA est synthétisé par les végétaux et doit être apportée par l'alimentation.

À partir de l'acide α -linoléique l'organisme synthétise des dérivés :

- l'acide docosapentaénoïque ou DPA,
- l'acide eicosapentaénoïque ou EPA,
- l'acide docosahexaénoïque ou DHA

Cependant, la conversion de l'ALA en DHA chez les humains semble être très inefficace, de plus, il existe des preuves de différences entre l'homme et la femme quant à l'efficacité de la voie d'allongement et de désaturation (12).

Des études sur des isotopes stables et un apport alimentaire en ALA ont démontré de façon constante que l'ALA n'entraîne pas une augmentation de DHA dans le plasma ni dans les lipides cellulaires (13).

D'après une étude sur les analyses cinétique de la conversion des acides gras, il est montré que la quantité totale de DPA et DHA fabriqué à partir de l'ALA ne représenterait que 0,13% et 0,05% du taux d'ALA de départ (14).

L'explication de ce faible taux de conversion de l'ALA en DHA serait en rapport avec l'enzyme delta-6-désaturase ou $\Delta 6D$. L'utilisation de celle-ci à deux reprises dans la conversion de l'ALA en DHA suggère que cette enzyme pourrait jouer un rôle régulateur dans la synthèse de DHA (15).

Dans l'ensemble l'ALA est une source limitée en acide gras polyinsaturés n-3, notamment en DHA, chez l'homme. Ce DHA est considéré comme essentiel et doit être apporté de manière exogène.

1.4 Nomenclature

Il existe deux nomenclatures pour les acides gras. L'union internationale de biochimie et de biologie moléculaire a fixé cette première nomenclature, pour permettre de classer facilement les acides gras, par le biais de la commission sur la nomenclature biochimique.

Dans la nomenclature internationale, on commence la numérotation par le carbone du groupement carboxyle. On désigne par (**C : a Δ b**) où « C » représente le nombre de carbone, « a » représente le nombre de doubles liaisons et « b » représente la position des insaturations à partir du groupement carboxyle.

Exemple de l'acide α -linoléique, on écrit (18 :3 Δ 9, 12, 15).

La seconde nomenclature ou nomenclature « oméga » utilisée par les nutritionnistes est différente en terme de numérotation. Celle-ci commence par le carbone du méthyle terminal. On désigne par (**C : a ω z**) où « z » représente la position de la première insaturation à compter du groupement méthyle.

Toujours avec le même exemple, l'acide α -linoléique s'écrit (**18 : 3 ω 3** ou **n-3**) (16).

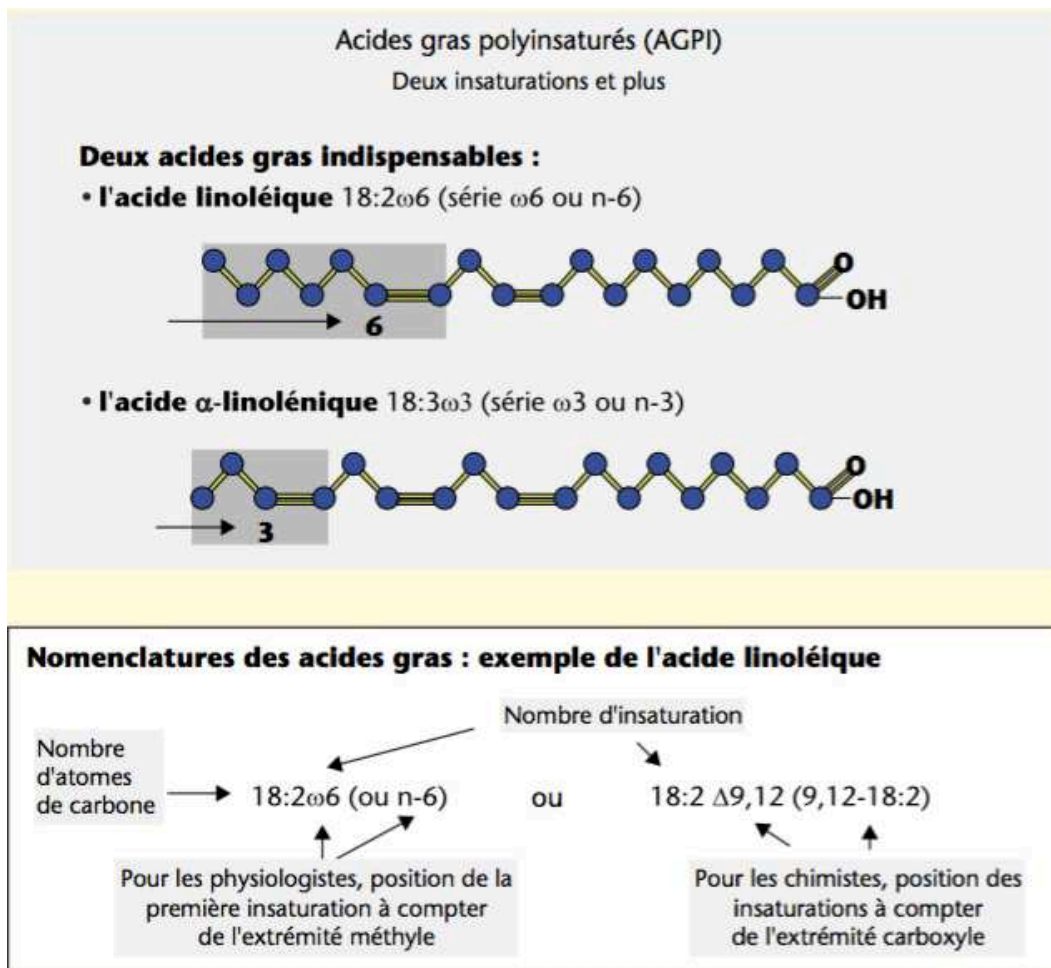


Figure 2 : Nomenclature des acides gras

2. Métabolisme

2.1 Acide alpha-linoléique et acide linoléique

L'absorption des acides gras polyinsaturés est intestinale. Après des étapes d'émulsification, d'hydrolyse, de solubilisation et de transport, ils vont traverser la membrane des entérocytes (17).

L'acide α -linoléique, par exemple, va se retrouver dans la circulation sanguine, puis sera capté par les tissus. Au niveau cellulaire, les mitochondries vont le transformer en acétylCoA par β -oxydation pour l'anabolisme, l'énergie ou pour la conversion en EPA et DHA.

L'acide alpha-linoléique (**18 : 3 ω 3**) est le précurseur des oméga-3 et l'acide linoléique (**18 : 2 ω 6**) celui des oméga-6. Le métabolisme s'effectue en plusieurs étapes dans le réticulum endoplasmique, des désaturations vont permettre d'ajouter des doubles liaisons par l'action de la Δ 6 et Δ 5 désaturase et des élongations par l'action d'une élongase (18).

Les doubles liaisons et les atomes de carbones sont ajoutés par l'extrémité carboxyle terminale ce qui permet de conserver la structure oméga-3 ou oméga-6.

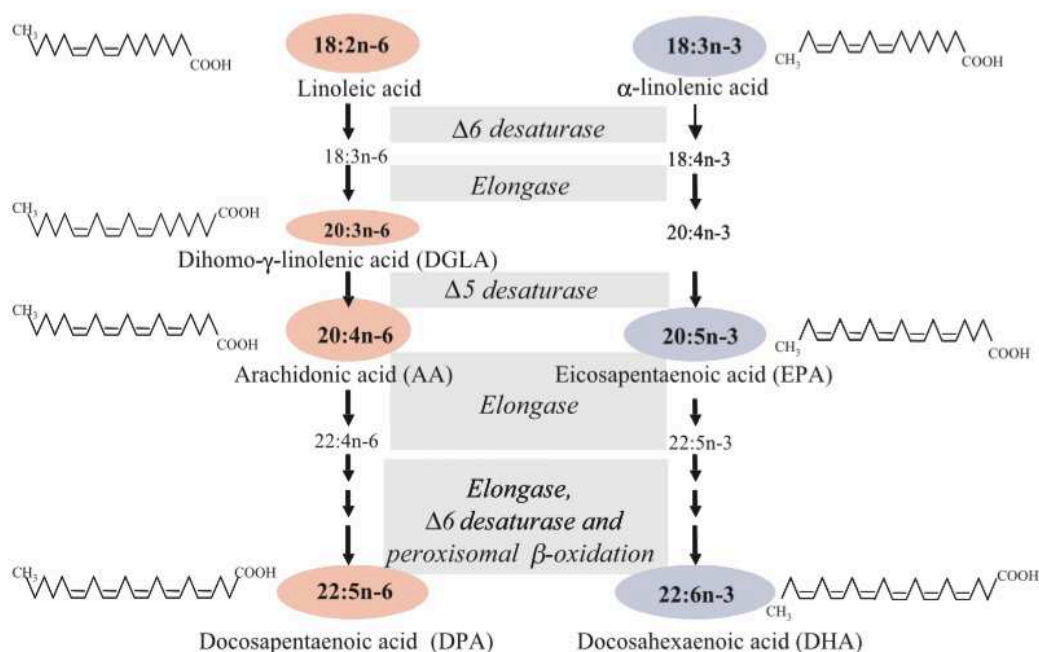


Figure 3 : Métabolisme des acides gras essentiels

2.2 EPA & DHA

L'acide linoléique est métabolisé en acide Arachidonique (AA ou **20 : 4 ω 6**) et acide dihomogamma-linolénique (**20 : 3 ω 6**) alors que l'acide α -linoléique est métabolisé en EPA ou **20 : 5 ω 3** et en DHA ou **22 : 6 ω 3**.

Ces deux familles essentielles ne sont pas inter-convertibles et vont entrer en compétition dans les voies d'élongation et de désaturation. L'AA et EPA sont synthétisés dans le réticulum endoplasmique de toutes les cellules de l'organisme alors que la synthèse du DHA nécessite une β -oxydation et s'effectue dans les peroxyosomes (19).

Il est vu plus haut que la quantité totale d'EPA fabriqué à partir de l'ALA de départ est très faible ainsi que le taux de DPA et DHA (0,13% et 0,05%).

Des études ont été menées pour étudier le taux de conversion chez l'homme et la femme. Chez l'homme, une supplémentation en ALA ne conduit pas à l'augmentation de DHA mais produit majoritairement de l'EPA et DPA. Chez la femme, l'effet des hormones comme l'œstrogène permettrait d'avoir un taux de conversion en DHA légèrement plus élevé que celui de l'homme. Cela s'explique par des besoins physiologiques spécifiques comme la grossesse et l'allaitement. Le fœtus et le nouveau-né nécessitent un apport en oméga-3 supplémentaire (20).

Des observations supplémentaires sur le fonctionnement de la $\Delta 6$ désaturase montrent que la synthèse de DHA dépend de celle-ci. Le métabolisme des acides gras a été étudié in vitro sur des cellules HepG2 pour mesurer l'accumulation des métabolites. Une supplémentation en DHA préformé montre que le niveau de DHA dans les phospholipides cellulaires est significativement plus élevé que la quantité de DHA provenant de l'ALA. Cette incorporation de DHA préformé n'intervient pas dans cette limite d'accumulation. Par contre, c'est l'utilisation conjointe de la $\Delta 6$ désaturase par ALA qui influence directement la capacité des membranes cellulaires à accumuler le DHA, point clé de la régulation de sa synthèse (21).

3. Fonctions physiologiques des oméga-3

3.1 Composants membranaires

Des études expérimentales réalisées sur des cellules cérébrales ont montré la corrélation entre la faible teneur de DHA dans les membranes cérébrales et les conséquences neurologiques (22). En effet, lorsqu'un régime sans AGPI n-3 est mis en place (étude réalisée chez le rat), des signes de dépression, de troubles bipolaires et d'agression peuvent être impliqués chez l'homme.

Au niveau des cellules photo-réceptrices de la rétine, la réception du photon et sa transduction en signal électrique nécessitent des changements conformationnels de la rhodopsine qui est un photo-pigment rétinien. Ces changements sont directement modulés par la composition des membranes phospholipidiques photo-réceptrices et notamment par la concentration de ces membranes en DHA (23). L'effet observé de la perte de DHA sur la signalisation visuelle peut fournir des explications sur des fonctions neuronales et visuelles sous-optimales associées à la carence en oméga-3. Les oméga-3 ont un rôle structural membranaire important notamment au niveau des phospholipides. Le DHA peut être rapidement incorporé dans ces phospholipides membranaires et affecter de nombreuses propriétés physiques de ces membranes, comme la fluidité, l'épaisseur, le flip-flop, la fusion, l'activité protéique, la structure et la fonction d'hétérogénéité latérales et transmembranaires (24).

Un bon nombre des propriétés membranaires qui changent pendant l'apoptose de la cellule sont semblables à celles qui changent lors de l'accumulation du DHA dans les radeaux lipidiques ou « rafts » (25). C'est l'aversion du DHA pour le cholestérol qui sépare les phospholipides contenant du DHA de ceux contenant du cholestérol. Ce qui se traduit par une séparation en différents domaines riches en DHA sans cholestérol et pauvres en sphingolipides (non greffés) et en domaines riches en cholestérol et pauvres en sphingolipides (radeaux). Les oméga-3 vont agir indirectement sur la ségrégation des radeaux lipidiques des phospholipides membranaires.

Les oméga-3 sont cruciaux en tant qu'éléments constitutifs des structures membranaires et du développement, de l'intégrité et de la fonction cellulaire. La structure flexible des acides gras oméga-3 détermine la fluidité des membranes. Cette fluidité membranaire est importante pour le bon fonctionnement des protéines membranaires telles que les récepteurs, les canaux ioniques, les transporteurs et les enzymes.

Une modification de la fluidité due à une modification de la composition des acides gras membranaires modifiera les activités et les mouvements de ces protéines. Elle affectera également la façon dont les signaux extracellulaires sont transmis des récepteurs aux réseaux de signalisation intracellulaire, ce qui est important, par exemple dans les neurones, les cellules cardiaques et les cellules sécrétrices d'hormones. De plus, la perméabilité de la membrane augmente avec le nombre de doubles liaisons présentes dans les chaînes d'acides gras des phospholipides membranaires. La quantité d'acides gras oméga-3 qui constituent les phospholipides membranaires peut être influencée par l'alimentation.

3.2 Transcription génique et activité enzymatique

Lorsque les acides gras oméga-3 atteignent les cellules, ils peuvent activer des facteurs de transcription qui stimulent l'expression de certains gènes. Les plus importants concernent l'expression des facteurs nucléaires hépatiques ou HNF4, le récepteur hépatique X ou LXR α , les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes ou PPAR, la protéine de liaison pour la régulation des stérols ou SREBP-1c et le récepteur aux rétinoïdes ou RXR α (26).

Non seulement les acides gras peuvent modifier l'expression des gènes directement par liaison au récepteur nucléaire des cellules PPAR, HNF4, RXR α et LXR α ou de façon indirecte en inhibant la transcription du récepteur lui-même SREBP-1c.

Ces processus de régulation concernent essentiellement le foie et le tissu adipeux, en effet, les oméga-3 stimulent la voie catabolique en activant la transcription de protéines de transport des acides gras et d'enzymes de la β -oxydation mitochondriale et peroxyosomale. Les acides gras oméga-3 réduisent l'activité lipogénique du tissu hépatique en régulant la transcription de facteurs et d'enzymes lipogéniques (27).

Les PPAR appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires d'hormones, ce sont des facteurs de transcription ayant une activité modulée par l'interaction avec un ligand spécifique.

3.3 Modulation du système endocannabinoïde

Une étude montre que le système endocannabinoïde contribue à l'association de l'accumulation de graisse viscérale avec les maladies métaboliques (28).

Il est montré que les endocannabinoïdes circulants sont liés à la masse du tissu adipeux viscéral chez les sujets maigres, obèses sous-cutanés et obèses viscérales (10 hommes et 10 femmes dans chaque groupe).

Chez ces 60 sujets l'expression des gènes du récepteur cannabinoïde de type 1 ou CB1 et de l'hydrolase amide d'acide gras ou FAAH est étudié dans des échantillons appariés de tissu adipeux sous-cutané et viscéral.

Les endocannabinoïdes sont des médiateurs lipidiques dérivés de phospholipides ou de triglycérides membranaires ayant des effets complexes sur le poids corporel et la régulation métabolique. Plusieurs enzymes sont impliquées dans la synthèse et la dégradation des deux principaux endocannabinoïdes, l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol ou 2-AG. Au moins deux récepteurs cannabinoïdes couplés à la protéine G (CB1 et CB2) ont été identifiés. L'activation des récepteurs centraux CB1 favorise clairement la prise de nourriture et le gain de poids.

Le 2-AG est un agoniste récepteur du CB1, il est formé à partir de l'acide arachidonique et du glycérol d'acides gras oméga-6.

La liaison des endocannabinoïdes aux récepteurs CB1 influence l'expression des protéines dans les organes (foie, muscle squelettique, pancréas, intestin, os et tissu adipeux) et affecte l'action du système nerveux central.

Ainsi, ils peuvent influencer non seulement les activités enzymatiques, mais aussi l'appétit, l'équilibre énergétique, l'humeur, la mémoire, la perception de la douleur, la réponse au stress, l'anxiété, les fonctions immunitaires et les processus reproductifs.

Un système endocannabinoïdique trop actif favorise l'augmentation de la masse grasse et divers marqueurs du syndrome métabolique.

Les quantités d'endocannabinoïdes fabriqués dépendent en fin de compte des quantités d'acide arachidonique oméga-6 disponibles dans les membranes et cela dépend de la quantité d'acide arachidonique que nous mangeons chaque jour.

L'augmentation de l'apport en acides gras de la famille des oméga-3 influence positivement le rapport oméga-6/oméga-3 dans le sang et les organes.

De cette façon, moins d'acide arachidonique est incorporé dans les phospholipides, ce qui entraîne une diminution de la conversion de l'acide arachidonique en endocannabinoïdes.

3.4 Les Eicosanoïdes

Après ces étapes de désaturations et d'élongations, l'AA et l'EPA, les principaux précurseurs, peuvent entrer dans les voies enzymatiques d'oxygénation, d'hydroxylation et de peroxydation conduisant à la formation d'eicosanoïdes.

Les eicosanoïdes constituent une vaste famille de dérivés d'oxydation d'AGPI.

Sous l'action de la phospholipase A2 ces précurseurs vont subir une estérification qui va permettre de les libérer dans le cytoplasme de la cellule.

Une fois décrochés des phospholipides membranaires, ces AGPI vont choisir entre deux voies métaboliques distinctes :

- la voie des cyclo-oxygénases ou COX
- la voie des lipoxygénases ou LOX

La voie des cyclo-oxygénases va produire les thromboxanes ou TX, les prostaglandines ou PG, les prostacyclines ou PGI, alors que la voie des lipoxygénases va produire des leucotriènes ou LT et des acides gras hydroperoxydés. (Figure4)

Les acides gras oméga-3 vont générer les prostanoides de série 3 (TXA₃, PGE₃, PGI₃) et les leucotriènes de série 5 (LTB₅, LTC₅, LTE₅) qui ont des propriétés inflammatoires faibles.

Les acides gras oméga-6 vont générer des prostanoides de série 2 (TXA₂, PGE₂, PGI₂) et des leucotriènes de série 4 (LTB₄, LTC₄, LTE₄) aux propriétés inflammatoires (29).

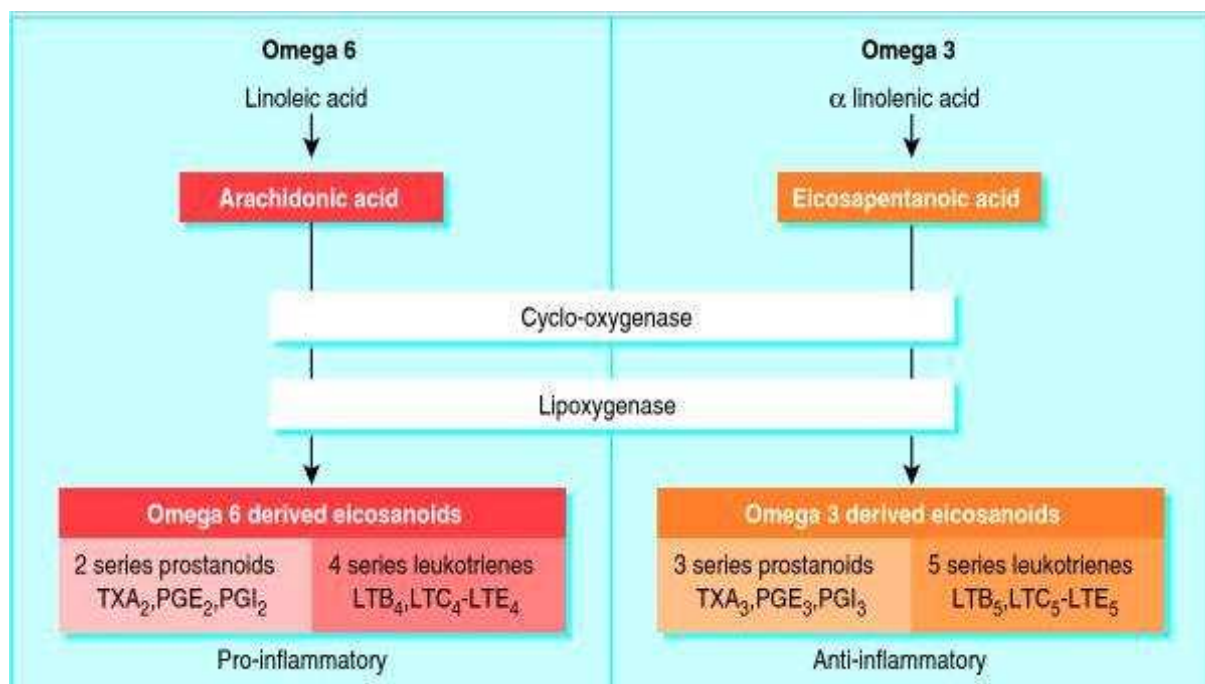


Figure 4 : Synthèse des Eicosanoïdes.

Le rapport entre les acides gras oméga-6 et les acides gras oméga-3 est important puisqu'ils se disputent les mêmes enzymes métaboliques, COX et LOX, qui les transforment en eicosanoïdes prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et leucotriènes.

Les eicosanoïdes sont des composés de type « hormone-like », appelés hormones cellulaires qui contrôlent des fonctions clés de l'organisme, comme le système nerveux central, l'immunité et l'inflammation.

Alors que les prostaglandines, les leucotriènes et les lipoxines jouent un rôle régulateur de l'inflammation, les thromboxanes et les prostacyclines eux sont importants pour contrôler les saignements.

Les résolvines et les protectines, qui sont aussi des métabolites de l'EPA et du DHA, aident à réduire les réponses inflammatoires (30).

En général, les eicosanoïdes provenant d'acides gras oméga-3 (p. ex. prostaglandines de série 3) sont moins inflammatoires que ceux provenant d'acides gras oméga-6 (p. ex. PGE2) (31).

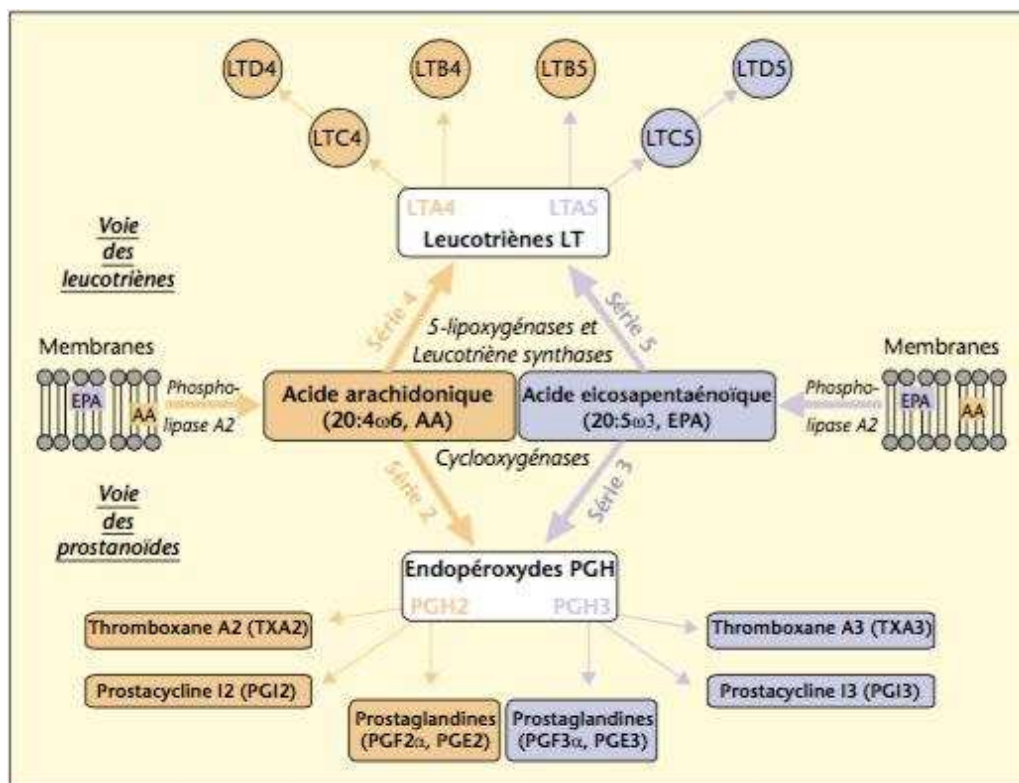


Figure 5 : Voies des cyclo-oxygénases (COX) et des lipoxygénases (LOX) (31)

Par conséquent, un rapport perturbé avec trop d'acides gras oméga-6 par rapport aux acides gras oméga-3 ainsi qu'un faible apport en oméga-3 en général fera pencher la balance vers une production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires.

Heureusement, le remplacement de l'acide arachidonique oméga-6 par l'EPA ou le DHA peut conduire à un profil eicosanoïdique actif moins inflammatoire, diminuant le risque de maladies inflammatoires et auto-immunes telles que la maladie d'Alzheimer, la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse, le psoriasis ou rendre ces pathologies plus faciles à traiter.

3.5 Les impacts

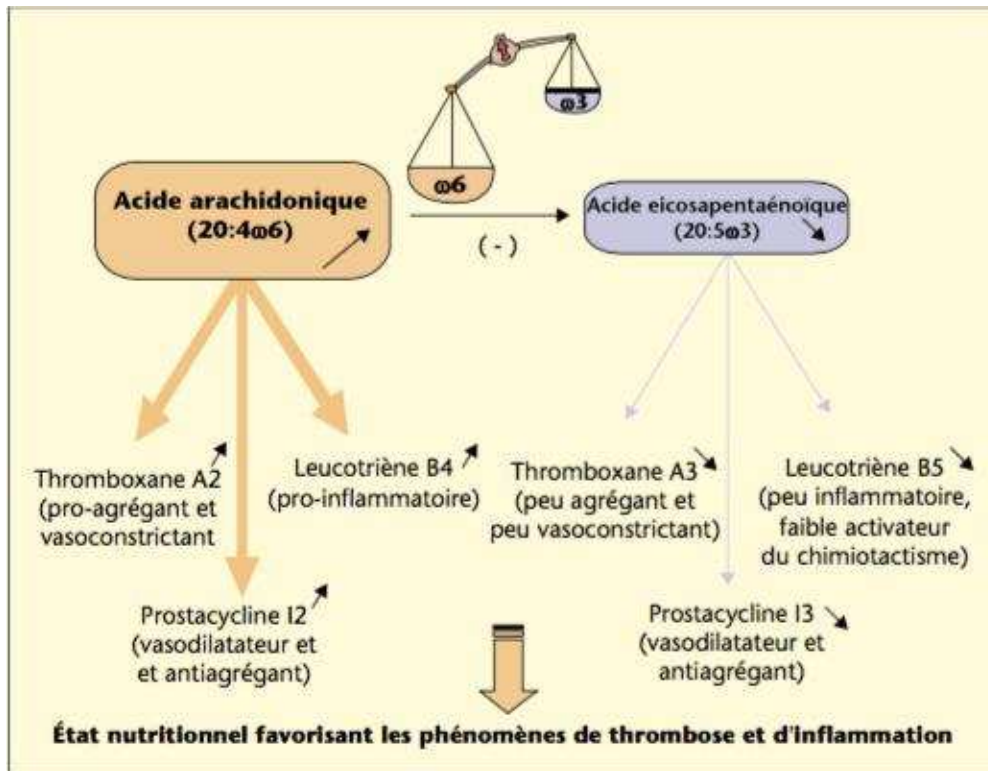


Figure 6 : Effet des apports en oméga-6 et oméga-3 (31)

Le thromboxane A2 ou TXA2 est synthétisé par les plaquettes sanguines, il est issu de la conversion de l'AA, c'est un agrégant plaquettaire possédant une action vasoconstrictrice. Par contre la prostacycline I2 ou PGI2 est issue de cellules vasculaires et possède un effet antiagrégant plaquettaire ainsi qu'une action vasodilatatrice (32).

Les prostaglandines de série 3 ou PGE3, contrairement aux PGE2, jouent un rôle antiagrégant et anti-arythmique.

Les leucotriènes de série 5 ou LTB5 quant à eux ont des activités liées au système immunitaire, ils possèdent un rôle chimiotactique pour les macrophages, les neutrophiles, les mastocytes en contrôlant leur différenciation. Les LTB4, issues des acides gras oméga-6 vont avoir une activité broncho-constrictive et augmenter l'inflammation (33).

Ces apports en AGPI, que ce soit via les oméga-6 ou les oméga-3, vont être les principaux déterminants des niveaux de biosynthèse et d'incorporation de ces AGPI dans les membranes des phospholipides cellulaires.

Comme expliqué plus haut, l'acide linoléique et l'acide α -linoléique vont entrer en compétition pour cette biosynthèse notamment avec les désaturases de la cascade enzymatique.

Par conséquent, un apport trop élevé en oméga-6 va inhiber la bioconversion des acides gras oméga-3 en EPA et DHA ce qui va engendrer une augmentation de l'inflammation via la production d'AA.

L'AA va s'incorporer à la place du DHA et EPA en plus grand nombre dans les phospholipides membranaires. Cette incorporation va se réaliser dans toutes les membranes tissulaires (foie, cerveau, tissu nerveux, etc.) et provoquer une augmentation générale de l'inflammation.

Acide gras polyinsaturés	Impacts physiologiques
ALA	Acide gras essentiel, c'est le précurseur des ω 3. Effet antiathérogène.
EPA	Précurseur des leucotriènes de série 5 et des prostanoïdes de série 3.
DHA	Rôle structural. Constituant majeur des lipides, notamment dans le système nerveux central.
LA	Acide gras essentiel, c'est le précurseur des ω 6. Rôle structural des phospholipides membranaire.
AA	Rôle structural. Précurseur des leucotriènes de série 4, des prostanoïdes de série 2 et des hydroperoxydes.
DPA	Lors d'un déficit en oméga-3 ce sont les constituants majeurs des phospholipides membranaires.

Tableau 1 : Rôles des principaux acides gras polyinsaturés ω 6 et ω 3

En plus d'être une source d'énergie nutritionnelle, les acides gras oméga-3 ont également une fonction moléculaire. Les acides gras oméga-3, ont la capacité de modifier la composition et la fonction des acides gras membranaires, de réguler la transcription des gènes et d'altérer le métabolisme et les voies de transduction des signaux. Cela implique un large éventail de mécanismes qui se chevauchent et interagissent en réseaux métaboliques complexes qui maintiennent un équilibre corporel.

4. Oméga-3 et santé

Les acides gras oméga-3 et oméga-6 sont nécessaires pour une santé optimale.

Cependant, étant donné l'abondance des acides gras oméga-6 dans l'alimentation occidentale par rapport aux acides gras oméga-3, l'équilibre entre les deux est très perturbé.

La raison sous-jacente est l'augmentation considérable de la consommation d'huiles végétales riches en acides gras oméga-6, présents dans le maïs, les graines de tournesol, les graines de coton et de soja et surtout, les produits fabriqués industriellement.

Dans le même temps, la consommation de poissons riches en oméga-3 a nettement diminué.

4.1 Index d'oméga-3 : marqueur biologique

En fin de compte, ce qui est important pour la santé, c'est la quantité d'acides gras oméga-3 qui est incorporée dans les tissus.

Cependant, il n'est pas possible de prélever des biopsies tissulaires sur toutes sortes d'organes de personnes vivantes pour vérifier la teneur en acides gras oméga-3.

C'est pourquoi l'index oméga-3 a été développé comme un nouveau paramètre lié à la santé, en particulier comme facteur de risque d'événements cardiovasculaires (34).

L'index d'oméga-3 est défini comme la concentration combinée d'EPA et de DHA en pourcentage des acides gras totaux présents dans les globules rouges, ce qui correspond bien à la quantité d'EPA et de DHA dans d'autres tissus.

Les globules rouges sont constamment renouvelés et facilement accessibles en prélevant des échantillons de sang (35).

L'index d'oméga-3 représente le taux d'EPA et de DHA global d'une personne, parce que les globules rouges ont une membrane phospholipidique et incorporent des acides gras oméga-3 dans leur membrane comme le font les autres tissus.

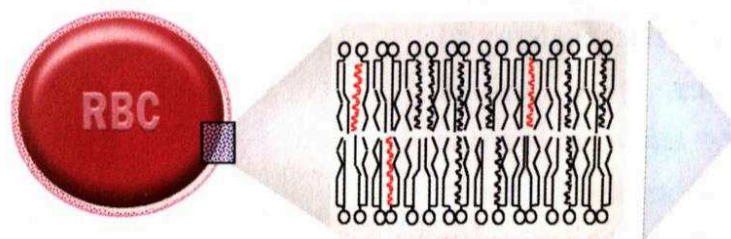


Figure 7 : Membrane phospholipidique de globule rouge

Exemple : Il y a 64 acides gras dans un modèle de membrane, dont 3 sont EPA et DHA.

L'index d'oméga-3 = $3/64 = 4,6 \%$.

Des études montrent qu'il existe une corrélation linéaire entre la teneur en acides gras oméga-3 dans les phospholipides des globules rouges et la teneur en acides gras oméga-3 dans le cœur (36).

Cela signifie qu'en mesurant l'indice d'oméga-3 dans les globules rouges, on peut également déterminer la teneur en acides gras oméga-3 dans le cœur (37).

En conclusion, l'indice oméga-3 dans les globules rouges est un nouvel outil d'analyse de l'état nutritionnel du corps et surtout du cœur.

Si l'on trouve un faible taux d'oméga-3 dans les globules rouges, il est important de prendre des mesures comme l'augmentation de la consommation de sources marines riches en oméga-3.

En ré-analysant l'indice oméga-3 après quelques mois de supplémentation, on peut facilement en évaluer l'efficacité.

La plage d'augmentation dépend des paramètres individuels de chaque consommateur, ainsi que de la dose et de la forme du produit oméga-3 consommé.

- Index d'oméga-3 et pathologie cardiaque

Un index d'oméga-3 inférieur à 4 % était associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, alors qu'un indice oméga-3 supérieur à 4 % réduit le risque de maladies cardiaques. (Albert 2002)

Dans le même contexte, une étude portant sur des patients présentant une coronaropathie stable a révélé que ceux dont l'index d'oméga-3 était supérieur à 4 % présentaient un risque de décès de 27 % inférieur à celui des patients dont l'index d'oméga-3 était en dessous de 4 % (38).

Il est donc très important d'augmenter l'index d'oméga-3 dans nos globules rouges et nos tissus afin de réduire notre risque de maladie coronarienne.

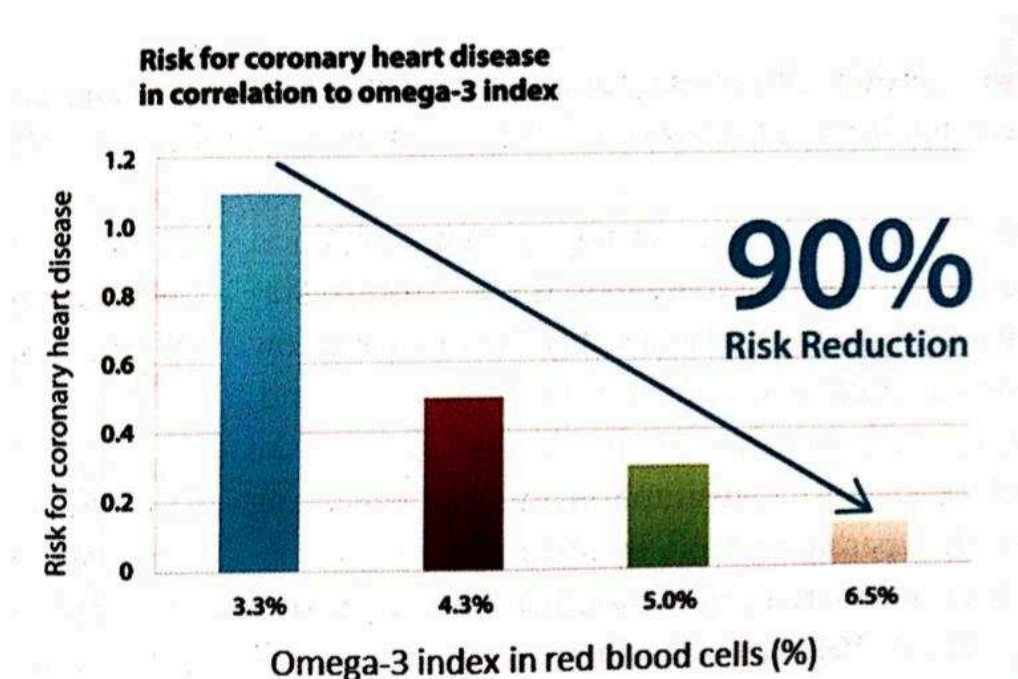


Figure 8 : Lien entre l'index d'oméga-3 dans les globules rouges et le risque de maladie coronarienne.

Dans des essais cliniques randomisés, l'augmentation de la consommation d'acides gras oméga-3 entraîne une augmentation de l'index d'oméga-3 et une réduction de la mort subite cardiaque, des infarctus du myocarde mortels et non mortels, une amélioration de la survie et des symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive ainsi que d'autres maladies cardiovasculaires.

Sur la base de nombreuses études des risques cardiovasculaires, une fourchette cible pour l'index d'oméga-3 entre 8 % et 11 % a été suggérée.

Pour les valeurs supérieures à 11 %, il n'y a pas d'autre réduction du risque.

Mais ce n'est pas seulement pour le risque cardiovasculaire que l'indice oméga-3 peut être un bio-marqueur (39).

Les faibles niveaux de l'index d'oméga-3 ont également montré une corrélation avec un risque accru de dépression, de déclin cognitif, d'apnée du sommeil, d'ostéoporose, de pathologies liées à une inflammation chronique silencieuse ou ICS.

CARENCE en oméga-3 = nombreux impacts sur la santé !

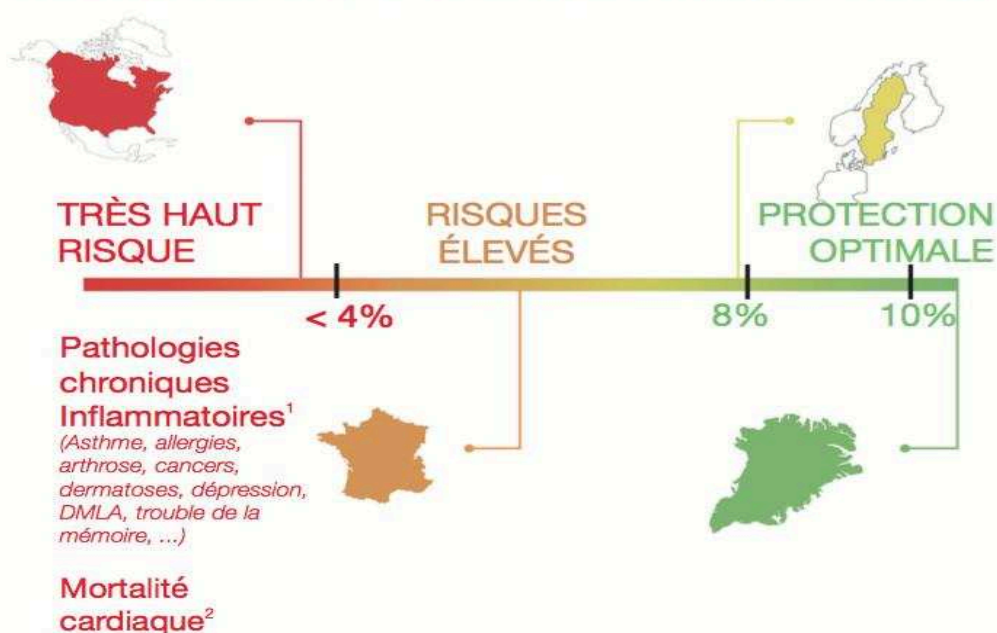


Figure 9 : Zone cible optimale pour l'index d'oméga-3 (40-41)

4.2 Rapport Oméga-6 / Oméga-3

Les acides gras oméga-3 et oméga-6 sont nécessaires pour une santé optimale.

Les taux élevés d'acide gras oméga-6, d'acide arachidonique, sont associés à une hausse de l'ICSet de pathologies inflammatoires.

Cependant, étant donné l'abondance des acides gras oméga-6 dans l'alimentation occidentale par rapport aux acides gras oméga-3, l'équilibre entre les deux est très perturbé.

La raison sous-jacente est l'augmentation considérable de la consommation d'huiles végétales riches en acides gras oméga-6 que l'on trouve dans le maïs, les graines de tournesol, les pépins de raisin, le soja et la viande produite industriellement au cours des 30 dernières années.

Dans le même temps, la consommation de poissons riches en oméga-3 a nettement diminué.



Figure 10 : Déséquilibres sanguins du ratio ω_6/ω_3

Aujourd'hui, le rapport oméga-6 / oméga-3 peut atteindre 10-20 :1, (cf. figure 10) alors qu'historiquement, il n'était que de 1-2:1.

Les recommandations d'aujourd'hui préconisent un ratio de 5:1.

Population	ω_6/ω_3
Paleolithic	0.79
Greece prior to 1960	1.00–2.00
Current Japan	4.00
Current India, rural	5–6.1
Current UK and northern Europe	15.00
Current US	16.74
Current India, urban	38–50

Figure 11 : Ratio ω_6/ω_3 dans les différentes populations
(42)

Les faits sont que :

- nous mangeons trop de gras au total par jour (surtout des gras saturés).
- nous mangeons trop d'acides gras oméga-6 par jour.
- nous ne mangeons pas assez d'acides gras oméga-3 par jour.

Trop de molécules pro-inflammatoires sont produites à partir d'acides gras oméga-6 et causent une augmentation de la coagulation sanguine, une altération de la réponse immunitaire et une inflammation systémique.

En conséquence, les maladies telles que les maladies cardiaques, l'obésité et le diabète augmentent. L'étude des habitudes alimentaires du monde occidental est approfondie dans la troisième partie de ce travail.

4.3 Recommandations nutritionnelles

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments ou AFSSAa établi, en 2001, des apports nutritionnels conseillés ou ANC chez l'adulte sain à partir de données expérimentales, épidémiologiques et cliniques (43).

	Adultes	Femmes enceintes/allaitantes
Lipides totaux	33 %	33,7 %
Acides gras saturés totaux	8 %	8 %
Acides gras mono- insaturés (Acide oléique)	20 %	20 %
Acide linoléique (LA)	4 %	4,4 %
Acide α -linoléique (ALA)	0,8 %	0,9 %
DHA	125 mg/j	250 mg/j
EPA + DHA	-	-

Tableau 2 : Apport nutritionnel conseillé par l'AFSSA en 2001
Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'AET excepté pour EPA et DHA.

Ces recommandations ont été revues par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ou ANSES en 2010 (44).

Pour une population saine, l'ANSES recommande un apport lipidique de 35 à 40 % de l'apport énergétique total ou AET, pour un apport énergétique moyen de 2000 Kcal/j, contre 33 % par rapport aux recommandations de 2001.

Cette recommandation explique qu'il n'y a aucun risque de surpoids, de maladie cardiovasculaire, de diabète, et de cancer à consommer au moins 35 % de lipides.

De plus, si la consommation en lipides est inférieure à 30-35 % de l'AET, elle ne permet pas d'assurer les besoins minimaux en certains acides gras essentiels tels que les oméga-3.

Un apport de 4 % en acide linoléique (oméga-6) et 1 % en acide α -linoléique (oméga-3) sont recommandés, avec un rapport oméga-6 / oméga-3 devant être strictement inférieur à 5.

Pour EPA et DHA présents dans les oméga-3, il est recommandé d'apporter 250 mg/j de DHA et 500 mg/j pour EPA + DHA.

	Enfants (6 mois à 3 ans)	Adultes
Lipides totaux	35 à 40 %	35 à 40 %
Acides gras saturés totaux	≤ 12 %	≤ 12 %
Acides gras mono-insaturés (Acide oléique)	15-20 %	15-20 %
Acide linoléique (LA)	2,7 %	4 %
Acide α -linoléique (ALA)	0,45 %	1 %
DHA	70 mg/j	250 mg/j
EPA + DHA	-	500 mg/j

Tableau 3 : Apport nutritionnel conseillé par l'ANSES en 2010

Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'AET excepté pour EPA et DHA.

Il est important de maintenir un apport en acides saturés inférieur à 12 %, considérés comme athérogènes en excès. Les limites supérieures d'apport sont suggérées par des données expérimentales, épidémiologiques et cliniques pour prévenir et protéger des pathologies cardiovasculaires, l'obésité et le cancer.

4.4 Données sur les apports en acides gras de la population française

L'ANSES étudie l'état nutritionnel de la population française et l'évolution de sa consommation alimentaire (45).

L'étude individuelle nationale sur les consommations alimentaires ou INCA 2 réalisée en 2006-2007 est une étude détaillée sur les apports en acide gras de la population française (46). L'étude INCA 2 a été réalisée sur 4079 sujets choisis au hasard et âgés de 3 à 79 ans.

	INCA 2	ANC 2010
Lipides totaux	38 %	35-40 %
Acides gras saturés totaux	14,4 %	≤ 12 %
Acides gras mono-insaturés (Acide oléique)	10,8 %	15-20 %
Acide linoléique (LA)	3,9 %	4 %
Acide Arachidonique (AA)	0,05 %	-
Acide α -linoléique (ALA)	0,4 %	1 %
EPA	102 mg	250 mg
DHA	137 mg	250 mg

Rapport $\omega 6/\omega 3$	9,6	< 5
-----------------------------	-----	-----

Tableau 4 : Apports moyens en acides gras chez l'adulte consommant 2000 Kcal/j
Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l'apport énergétique sans alcool ou AESA sauf pour EPA et DHA en mg/j.

On remarque que l'apport quotidien moyen en lipides pour un adulte est de 38 % de l'AESA, il est conforme aux recommandations des ANC de 2010 (35-40 %).

L'apport en acides gras saturés totaux est de 14,4 %, ce qui est supérieur aux recommandations des ANC (≤ 12 %). Cet excès est un facteur de risque de développement de pathologies cardiovasculaires.

L'apport en acide oléique, acide gras mono-insaturé, de la famille des oméga-9 est de 10,8 % ce qui est loin des recommandations faites (15-20 %).

Concernant les AGPI, l'apport moyen en oméga-6 est correct vis-à-vis des recommandations, 3,9 % des AESA pour un ANC de 4%.

Le problème majeur concerne les AGPI oméga-3 :

- ALA -> 0,4 % (ANC 1 %)
- EPA -> 102 mg (ANC 250 mg)
- DHA -> 137 mg (ANC 250 mg)

Les apports nettement insuffisants en AGPI oméga-3 induisent un rapport $\omega 6/\omega 3$ moyen de 9,6 pour une recommandation des ANC strictement inférieure à 5.

Il est nécessaire d'améliorer l'éducation nutritionnelle des Français. Une augmentation de la consommation d'acides gras oméga-3 est fortement conseillée, en contrepartie il est nécessaire de réduire la consommation d'acides gras saturés et d'acides gras oméga-6 présents en grande majorité dans les préparations industrielles.

4.5 Allégations

Une allégation, d'un point de vue réglementaire, est une information concernant les qualités nutritionnelles et/ou de santé de produits alimentaires. Ces allégations informent les consommateurs sur les propriétés bénéfiques des produits.

Le règlement CE n°1924/2006, dont le souhait est de contrôler les allégations et limiter les messages mensongers, va mettre en place une réglementation des allégations au niveau Européen à partir de 2006 (47).

On distingue :

- Les allégations nutritionnelles : ce sont les allégations qui font référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment. On trouve des messages telles que « faibles teneur en », « allégé en » ou « riche en », etc.

- Les allégations de santé : lorsqu'il y a un lien entre un aliment ou un nutriment et l'état de santé. Une allégation de santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque ou la baisse du risque de développer une pathologie. Il est interdit de mentionner un effet thérapeutique ou guérisseur dans ces allégations.

Le règlement CE n°116/2010 est publié au Journal Officiel de l'Union européenne le 9 février 2010. Il concerne les allégations nutritionnelles sur les acides gras oméga-3.

L'allégation nutritionnelle « Source d'acide gras oméga-3 » est valable que si le produit contient au moins 0,3g d'ALA pour 100g et 100 Kcal, ou au moins 40g d'EPA et de DHA associés pour 100g et 100 Kcal.

L'allégation nutritionnelle « Riche en acide gras oméga-3 » est valable que si le produit contient au moins 0,6g d'ALA pour 100g et 100 Kcal, ou au moins 80g d'EPA et de DHA associés pour 100G et 100 Kcal.

Un second règlement, le CE n°432/2012 publié un Journal Officiel de l'Union européenne le 12 mai 2012, établit des allégations de santé sur les acides gras d'oméga-3.

L'allégation de santé : « l'acide alpha-linolénique contribue au maintien d'une cholestérolémie normale » est uniquement valable pour une denrée alimentaire qui est une source d'ALA au sens de l'allégation nutritionnelle « Sources en acides gras d'oméga-3 » définie dans l'annexe du règlement CE n°1924/2006. Le consommateur doit savoir que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 2g d'ALA.

L'allégation de santé : « l'acide docosahexaénoïque contribue au fonctionnement normal du cerveau » est uniquement valable pour une denrée alimentaire contenant au moins 40mg de DHA pour 100g et pour 100 Kcal. Le consommateur doit savoir que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250mg de DHA.

L'allégation de santé : « l'acide docosahexaénoïque contribue au maintien d'une vision normale » est uniquement valable pour une denrée alimentaire contenant au moins 40mg de DHA pour 100g et pour 100 Kcal. Le consommateur doit savoir que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250mg de DHA.

L'allégation de santé : « l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque contribuent à une fonction cardiaque normale » est uniquement valable pour une denrée alimentaire qui est au moins une source d'EPA et de DHA au sens de l'allégation nutritionnelle « Sources en acides gras d'oméga-3 » définie dans l'annexe du règlement CE n°1924/2006. Le consommateur doit savoir que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250mg d'EPA et de DHA.

Les allégations nutritionnelles et de santé permettent d'aider le consommateur à mieux choisir des produits similaires. Elles vont valoriser certains produits considérés comme nutritionnellement corrects.

5. Sources alimentaires naturelles en Oméga-3

Il existe différentes sources en oméga-3, leurs teneurs en sont variables. Les différentes sources en ALA et en oméga-3 sont vues dans cette fin de première partie. Un problème, devenant majeur, concernant certaines sources sera expliqué par la suite, notamment la pollution des poissons sauvages et du mauvais enrichissement des poissons d'élevages.

5.1 Les sources végétales

L'acide α -linoléique est le précurseur direct des oméga-3 comme vu en détail au début de cette partie. Les sources en ALA sont répertoriées par l'ANSES dans la table CIQUAL. Cette table indique la teneur en ALA pour 100g d'aliment, c'est la base de données qui référencie la composition nutritionnelle des aliments.

Types d'aliments	Noms	Teneur moyenne en g/100g
Huiles végétales	Huile de lin	53,3
	Huile de noix	11,9
	Huile de colza	7,54
	Huile de soja	6,89
	Huile de germe de blé	5,91
	Huile combiné (huile d'olive + graines)	2,18
	Huile de foie de morue	1,76
	Huile de maïs	1,04
	Huile d'olive vierge extra	0,64
Graines, noix, etc.	Graines de lin	21
	Graines de Chia séchées	17,8
	Noix séchée	7,5
	Lécithine de soja	4,01
	Farine de soja	1,51
	Graines de soja	1,29
	Noix de pécan	1,01
	Germe de blé	0,64
Sauces et condiments	Mayonnaise (70% MG min.)	4,8
	Sauce tartare	4,53
	Tarama	4,32
	Sauce bourguignonne	3,73

	Sauce béarnaise	3,7
	Sauce crudités	3,31
Matières grasses	Margarine allégée à 60% de MG	4,55
	Margarine à 50-63% de MG, demi-sel, riche en oméga-3	4,25
	Margarine à 80% de MG, salé	2,5
Viandes et poissons	Poissons et cheval	0,02 à 0,4
	Lapin et porc	0,01 à 0,3
	Poulet	0,01 à 0,2
	Canard	0,01 à 0,2
Autres	Persil	1,86
	Madeleine	1,8
	Gâteau au chocolat	1,45
	Rillettes de crabe	1,18

Tableau 5 : Sources en acide α -linoléique pour l'Homme, table CIQUAL (48)

La teneur en ALA est associée à des aliments ayant une forte quantité de lipides. Les gâteaux, produits transformés, charcuteries et viandes sont des produits qui apportent beaucoup de lipides mais sont riches en acides gras saturés comme l'acide myristique, l'acide palmitique et l'acide laurique. Ce sont des sources athérogènes si elles sont consommées en excès, il est important de les limiter dans la consommation alimentaire quotidienne (49).

Les huiles végétales sont plus riches en AGPI à 18 carbones, il en existe 3 types : Les huiles oléiques, les huiles linoléiques et les huiles α -linoléiques.

Certaines seront plus riches en acide linoléique précurseur des oméga-6 tandis que d'autres, recommandées pour aider à rééquilibrer le ratio $\omega 6/\omega 3$ sont plus riches en acides alpha-linolénique.

Ces huiles végétales sont également répertoriées dans la table CIQUAL de l'ANSES.

Huiles végétales	AL (g/100g)	ALA (g/100g)	Ratio AL/ALA
Huile de lin	13,5	53,3	0,253
Huile de colza	19,4	7,54	2,573
Huile de noix	56,1	11,9	4,714
Huile de soja	52	6,89	7,547
Huile de germe de blé	46,9	5,91	7,936
Huile d'olive vierge extra	6,75	0,64	10,547
Huile combiné	27,2	2,18	12,477

(huile d'olive + graines)			
Huile de palme	9,1	0,2	45,5
Huile de maïs	54,1	1,04	52,019
Huile de sésame	39,6	0,38	104,210
Huile de carthame	13,6	0,096	141,667
Huile de pépins de raisin	65	0,34	191,176
Huile d'argan	33	0,13	253,850
Huile de coton	51,5	0,2	257,5
Huile de tournesol	54,4	0,075	725,333

Tableau 6 : Teneur en oméga-3 et 6 des huiles végétales, table CIQUAL (48)

Ces huiles végétales, pour la plupart, contiennent très peu d'AGS sauf les huiles d'arachide et de palme qui sont des exceptions.

Les huiles ayant la plus grande teneur en ALA sont les huiles de lin (53,3%), de noix (11,9%). L'huile de lin, jusqu'en 2010, fut longtemps interdite à la consommation pour son caractère instable à chaud.

Depuis 2010, suite à l'avis de l'ANSES, l'huile de lin est autorisée seule ou en mélange avec d'autres huiles végétales. La teneur maximale en ALA de cette huile ne doit pas dépasser 15%, sachant que certaines huiles de lin raffinées peuvent atteindre les 55%.

De plus, cette huile doit être conditionnée dans « un matériau opaque d'un volume maximal de 250 ml, ayant subi un inertage à l'azote avant son obturation et ayant une date limite d'utilisation optimale inférieure à 9 mois. » (50). Attention l'huile de lin se conserve très mal, elle est pauvre en antioxydants naturels (les tocophérols) et se dégrade rapidement. Les tocophérols, notamment alpha et gamma tocophérols vont protéger les structures sensibles à l'oxydation notamment les lipides (51). Présent en faible quantité dans l'huile de lin et l'huile de noix, cela explique la difficulté de conservation.

L'huile de noix se conserve très difficilement, il est nécessaire de la garder à froid dans un flacon opaque et pour une durée maximale de 3 semaines après ouverture. Son ratio AL/ALA est faible mais elle possède quand même 56,1% en acide linoléique. Elle est appréciée par le consommateur pour son goût mais reste aujourd'hui trop peu utilisée.

L'huile de colza, malgré une plus faible teneur en ALA que les huiles précédentes, possède un ratio AL/ALA relativement faible (2,573) et sa teneur en tocophérol (Vitamine E) est plus élevée.

Elle respecte les ANC en terme de ratio et de qualité nutritionnelle, se conserve bien, l'huile de colza doit remplacer dans la vie de tous les jours l'huile de tournesol qui

présente un ratio AL/ALA de 725,33 ce qui est très mauvais pour la santé sur le long terme.

En France l'apport en ALA est insuffisant, il est important de bien éduquer le consommateur et lui permettre de trouver les sources végétales les plus riches en ALA pour équilibrer au mieux ce ratio $\omega 6/\omega 3$.

5.2 Les sources animales

Il est bien connu que les sources marines apportent une source plus importante en oméga-3 (EPA et DHA). Les teneurs en oméga-3 varient beaucoup en fonction de l'espèce et de son alimentation (micro-algue, plantes marines, phytoplancton, etc.).

Le phytoplancton, qui se situe début de la chaîne alimentaire de la vie marine, est la seule espèce capable de synthétiser de l'EPA et du DHA à partir de l'acide α -linoléique (52).

Un poisson qui consommera une forte quantité de phytoplancton aura d'autant plus d'EPA et de DHA dans sa chair.

Les sources marines apportent des lipides ayant une structure et une composition plus complexe avec plusieurs doubles liaisons carbonées. On retrouve des triglycérides, des phospholipides, des AGPI comme les oméga-3 EPA et DHA.

5.2.1 Les poissons

La teneur en acide gras oméga-3 varie en fonction des espèces de poisson. Les poissons « gras » comme le saumon le maquereau, la sardine ont une teneur moyenne en EPA et DHA de 3g pour 100g. Alors que les poissons « maigres » comme le cabillaud, la raie, le thon ont une teneur moyenne plus faible 0,3g pour 100g. (48)

Poissons	EPA (%)	DHA (%)
Anchois	9,0 à 18,2	8,7 à 13,0
Sardine	12,4 à 14,5	9,8 à 12,5
Maquereau	5,7 à 6,1	7,0 à 8,7
Hareng	7,4	6,7 à 8,7
Saumon	12,7 à 13,4	10,0 à 10,2
Flétan	12,2	25,4
Lançon	10,9	9,7
Menhaden	10,6	6,4 à 9,2
Capelan	9,9	7,9
Thon	4,6	18,3

Tableau 7 : Pourcentage d'EPA et DHA dans les différentes espèces de poissons
(53)

Les acides gras des poissons sont essentiellement associés aux triglycérides ou TG et aux phospholipides ou PL. L'espèce du poisson joue énormément sur le taux de TG ou PL contenus dans leur chair. En moyenne les poissons possèdent 1 à 1,5 % de phospholipides et 10 à 15 % de triglycérides (54). Le pourcentage d'EPA et de DHA dans les phospholipides chez certains poissons peut atteindre 33 %.

De ces poissons sont extraites des huiles par un procédé enzymatique en milieu industriel, elles sont riches en AGPI. On les retrouve dans les suppléments en milieu pharmaceutique pour leurs bienfaits sur la santé humaine.

5.2.2 Les bactéries marines

Il existe des souches bactériennes capables de synthétiser des AGPI notamment EPA et DHA. Ces bactéries sont les constituants majeurs des producteurs primaires de la chaîne alimentaire marine et sont présentes dans tous les environnements marins. Les bactéries marines ont pour rôle de recycler des nutriments et de dégrader de la matière organique (55).

Il a été prouvé que ces bactéries marines peuvent faire intervenir les deux voies de la biosynthèse des AGPI, la voie aérobie et la voie anaérobie, notamment la souche *Pseudomonas* sp. qui produit de l'EPA et du DHA.

D'autres souches marines sont également capables de synthétiser de l'EPA et/ou du DHA. Certaines sont même présentes dans les intestins de certains poissons (56).

Souche bactérienne	EPA (%)	DHA (%)
Shewanellagelidimarina	16,0	-
Shewanellahanedai	20,2	-
Colwelliapsychrerythraea	0,7	6,8
Vibriosp.	-	17,4
Vibriomarinus	-	17,9

Tableau 8 : Pourcentage en acides gras totaux d'EPA et DHA des bactéries marines
(52)

5.2.3 Les micro-algues

Les micro-algues possèdent un avantage par rapport aux huiles de poissons, elles n'apportent pas de cholestérol, ni d'odeurs désagréables et sont des sources importantes en EPA et DHA (57).

Des études ont montrées les taux d'EPA et de DHA des micro-algues marines (58). La disponibilité en EPA et DHA des algues varie en fonction des espèces. Les Dinophycées sont les espèces d'algues qui comportent le plus de DHA, entre 20 et 30 %.

Micro-algues	EPA (%)	DHA (%)
<i>Isochrysis / Chrysophycée</i>	-	15
<i>Cricosphaera/ Chrysophycée</i>	28	-
<i>Chroomonas / Chrysophycée</i>	12,9	7,1
<i>Nitzschia / Bacillarophycée</i>	17	-
<i>Amphidinium carterae / Dinophycée</i>	20	24
<i>Ceratium furca / Dinophycée</i>	7	21
<i>Cochlodinium spp. / Dinophycée</i>	11	28
<i>Cryptothecodinium cohnii / Dinophycée</i>	-	30
<i>Gonyaulax spp. / Dinophycée</i>	12-34	1-16
<i>Peridinium triquetum / Dinophycée</i>	19	2
<i>Symbiodinium microadriaticum / Dinophycée</i>	13,5	9,9
<i>Fragilidium sp. / Dinophycée</i>	20,9	26,3
<i>Gymnodium kowalevskii / Dinophycée</i>	0,1	9,5
<i>Gymnodium sp. / Dinophycée</i>	12,6	22,0
<i>Gymnodium sanguineum / Dinophycée</i>	14,1	24,2
<i>Prorocentrum spp. / Dinophycée</i>	15-32	3-5
<i>Prorocentrum mexicanum / Dinophycée</i>	1,1	18,3
<i>Prorocentrum micans / Dinophycée</i>	1,5	22,0
<i>Scrippsiella sp. / Dinophycée</i>	1,8	18,8

Tableau 9 : Pourcentage en acide gras totaux d'EPA et DHA des micro-algues (52)

5.2.4 Le Krill

Le krill, cette crevette invertébrée, est une source alternative et abondante en oméga-3. L'espèce *Euphausia Superba* est utilisée pour produire l'huile de krill qui est la plus abondante sur la Terre. C'est certainement l'une des meilleures sources en EPA et DHA, phospholipides et antioxydants sur cette planète puisqu'elle apporte une supplémentation complète.

Les oméga-3 du krill sont associés aux phospholipides contrairement aux oméga-3 de poissons qui eux sont associés aux triglycérides.

Composition	Huile de krill	Huile de krill concentrée
Phospholipides totaux	≥ 40	≥ 56
Choline	≥ 5	≥ 7
Oméga-3 totaux	24	≥ 27
EPA	≥ 12	≥ 15
DHA	≥ 5,5	≥ 7

Tableau 10 : Composition complète en huile de krill, en g/100g d'huile

Une étude approfondie du krill et ses bienfaits, sa composition et ses indications thérapeutiques sont présentées en 2^{ème} partie.

1. Qu'est ce le krill ?

Les propriétés uniques du krill et de l'huile de krill extraites de celui-ci dépendent du milieu dans lequel il vit, de son alimentation et de la façon dont il est pêché.

Le krill est un petit crustacé qui peut être trouvé dans tous les océans de la planète mais plus particulièrement dans les mers du pôle Nord (Arctique) et au pôle Sud (Antarctique). Ils appartiennent à la même famille animale que les crevettes, les crabes et les langoustes. Il y a plus de 80 espèces de krill différentes. Parmi celles-ci, le krill d'Antarctique est appelé *Euphausia Superba*, c'est cette espèce qui y est pêchée car elle vit dans de larges essaims et nage en pleine mer. Le krill nage en immenses essaims qui peuvent atteindre 6 kilomètres de longueur et avoir une densité allant jusqu'à 1 million d'individu par mètre cube (59). Contrairement au poisson qui est fort probablement contaminé par les pollutions environnementales (Métaux lourds, etc), le krill d'Antarctique est au début de la chaîne alimentaire et réside dans un environnement très pur.

E. Superba est l'espèce de krill la plus longue avec une longueur du corps de 6 centimètres max ainsi qu'une espérance de 5 à 6 ans. À première vue, le Krill est similaire à la crevette, ils possèdent tous les deux un squelette externe très protecteur. Mais contrairement à la crevette, le krill possède en plus des branchies externes et des enzymes digestives extrêmement plus actives (60).

La mue permet au krill de devenir plus gros, ça lui permet de se débarrasser périodiquement de sa carapace pour se développer, alors que la nouvelle carapace est encore molle. Le krill possède deux antennes et des yeux noirs composés de plusieurs milliers de récepteurs.

Le krill E. Superba ne touche jamais le fond marin comme les crabes et les langoustes le font. Il se déplace constamment du fond à la surface des océans. Il trouve et mange des algues la nuit dans les eaux peu profondes et se cache des prédateurs dans les eaux profondes la journée. Le krill est un organisme filtreurs, c'est à dire qu'il se nourrit en faisant passer l'eau à travers des structures filtrantes pour extraire le phytoplancton.

Le phytoplancton contient énormément de nutriments et contribue grandement à la teneur en huile du krill qui s'en nourrit. Il constitue une source de nourriture essentielle pour les animaux marins de plus grande taille car il contient des acides gras d'oméga-3, des antioxydants, des protéines, des vitamines, des minéraux et d'autres éléments.

Le krill n'a pas la capacité d'accumuler de gros dépôts de graisse et doit survivre à l'hiver sur les algues qui poussent sur le dessous de la banquise. Le fait de vivre sous la glace évite au krill d'être pêché ou mangé, ainsi il possède suffisamment de temps pour que sa population se renouvelle en hiver après la saison estivale. De plus, en ralentissant leur métabolisme, le krill a la capacité de survivre environ 200 jours sans nourriture.

Euphausia Superba est l'espèce de krill la plus abondante et l'une des plus grandes biomasses au monde. La quantité est estimée de 125 à 725 millions de tonnes (61).

Le krill d'Antarctique est l'espèce clé de cet écosystème et apporte une importante source de nourriture pour les baleines, les phoques, les calamars, les poissons, les pingouins, les albatrosses et beaucoup d'autres espèces d'oiseaux. Au total ces animaux consomment 152 à 313 millions de tonnes de krill chaque année (62). En comparant avec ce roulement naturel, la quantité actuelle de krill pêché par les bateaux est d'environ 200 000 tonnes, cela représente 0,06 à 0,13% de la quantité totale mangée naturellement par les animaux.

De plus, le taux de reproduction du krill est très élevé, ce qui aide à maintenir sa population. Une femelle, E. Superba peut pondre entre 6 000 et 10 000 œufs à la fois. Les œufs coulent ensuite, pendant 10 jours, dans les profondeurs de l'océan jusqu'à 2000-3000 mètres, où les larves de krill éclosent et grandissent avant de nager jusqu'à la surface de l'eau.

2. L'huile de Krill : Pourquoi est-elle si spéciale ?

L'huile de krill est un mélange unique d'acide gras oméga-3 EPA & DHA, de phospholipides, de choline et d'astaxanthine. Dans l'huile de krill, la majorité des oméga-3 sont liés aux phospholipides et contiennent également de la choline. L'astaxanthine, le puissant antioxydant est important pour la protection des oméga-3. Le krill vit dans une zone très faible en polluants environnementaux, l'Antarctique, là où l'eau est la plus pure sur terre et parce qu'il est au début de la chaîne alimentaire, il n'accumule pas de toxines comme le font les prédateurs qui s'en nourrissent. Il se caractérise donc par une pureté exceptionnelle.

Le krill est une source durable en oméga-3 et possède des avantages particuliers qui le distinguent clairement des autres sources d'oméga-3. Ses acides gras d'oméga-3 sont sous forme de phospholipides (63). Il y a également la présence d'astaxanthine et de choline associés à ses oméga-3 (64).

2.1 Les Oméga-3 sous forme de phospholipides dans l'huile de Krill

La majorité des acides gras oméga-3 sont liés aux phospholipides ou aux triglycérides. Alors que les triglycérides se composent de trois acides gras liés à un squelette de glycérol, les phospholipides n'ont que deux acides gras qui sont liés à un groupe phosphore lié à un groupe de tête. Ce groupe de tête peut être composé de choline, éthanolamine, glycérol, inositol ou sérine.

Les triglycérides sont très hydrophobes ; ils ne se mélangent pas à l'eau. Au lieu de cela, dans l'eau, ils forment de grosses gouttelettes de graisse. Les phospholipides eux, sont bipolaires parce qu'ils contiennent un groupe de tête avec une extrémité

hydrophile et une chaîne hydrophobe à l'autre extrémité. Grâce à cette double structure, les phospholipides peuvent se mélanger à l'eau. Dans l'eau, les phospholipides sont capables de former plusieurs structures telles que des micelles ou des liposomes. Les micelles et les liposomes peuvent être utilisés pour disperser les ingrédients liposolubles dans l'eau. C'est la raison pour laquelle les phospholipides sont souvent utilisés comme émulsifiants pour mélanger de l'eau avec des matières grasses et des ingrédients liposolubles. Les phospholipides sont également utilisés pour construire les membranes qui constituent la paroi cellulaire de chaque cellule du corps humain. En créant une double membrane, entrecoupée de protéines, qui maintient le contenu cellulaire à l'intérieur et les éléments étrangers à l'extérieur de la cellule, les phospholipides fonctionnent comme des "gardiens" cellulaires et sont absolument essentiels au bon fonctionnement de toutes les membranes cellulaires (65).

Dans l'huile de krill, la majorité de l'EPA et du DHA sont contenus sous forme de phosphatidylcholine. Le pourcentage de phospholipides dans l'huile extraite du krill est généralement de 40 à 45 % (60). Le pourcentage de phospholipides dans l'huile extraite du Krill est de 40 à 45 %.

La composition des acides gras en phospholipides de l'huile de krill a été récemment mise en avant dans deux études (66-67). Les deux études révèlent une composition complexe de phospholipides dans l'huile de krill.

Winther et al. ont identifié différentes molécules de phospholipides contenant de la choline. Notamment, 58% contiennent des acides gras d'oméga-3 en première position alors que 10% contiennent des acides gras d'oméga-3 sur les deux positions. Les acides gras d'oméga-3 les plus fréquents sont l'EPA et le DHA, on trouve également de l'acide stéaridonique et du DPA mais dans de plus petites quantités.

2.2 Les Oméga-3 de Krill ne procurent pas d'arrière goût de poisson

Les acides gras d'oméga-3 associés aux triglycérides ne se mélangent pas dans l'estomac et flottent à la surface, créant un arrière-goût de poisson et des renvois au poisson. L'huile de krill se mélange immédiatement avec les fluides de l'estomac et ne procure aucuns désagréments, pas d'arrière-gout ni de renvois.

En 2012, une étude est réalisée sur le goût lors d'une supplémentation en oméga-3 par DiscoveryResearch Group aux USA. Environ 705 personnes prenant régulièrement des vitamines et autres suppléments nutritionnelles, faisant attention à leur hygiène de vie ont été interviewés. 37% des participants voulaient ou prenaient déjà des oméga-3 en suppléments mais préféreraient prendre quelque chose d'autre plutôt que de l'huile de poisson. Les raisons les plus récurrentes étaient, le mauvais arrière goût de poisson, les renvois, la mauvaise odeur, les capsules de taille trop large.

2.3 Digestion et absorption des phospholipides et des triglycérides

La longueur de la chaîne des acides gras et le nombre de doubles liaisons affectent l'efficacité avec laquelle les lipides sont absorbés dans l'intestin. La structure chimique des triglycérides et des phospholipides détermine quels composés vont être décomposés par les différentes enzymes avant d'être absorbés par l'organisme.

La digestion des triglycérides commence dans l'estomac, où ils sont hydrolysés par différentes enzymes (68). Cependant, les phospholipides ne réagissent pas avec les enzymes normales pour la digestion des graisses. La plupart des phospholipides sont hydrolysés dans l'intestin grêle par la phospholipase A2 pancréatique à l'aide d'autres enzymes (69).

Une fois à l'intérieur des cellules des muqueuses, ces composés absorbés sont de nouveau assemblés en phospholipides et triglycérides. Cela signifie que, quelle que soit la forme d'acides gras que nous mangeons, que ce soit sous forme de triglycérides ou de phospholipides, ils atteignent notre corps tel qu'ils sont ; les triglycérides restent des triglycérides et les phospholipides restent des phospholipides. Ceci détermine où ils sont transportés dans le sang et comment ils sont métabolisés (70).

2.4 Le transport des triglycérides et des phospholipides

Pour être transportés dans le sang, les triglycérides et les phospholipides des oméga-3 doivent être emballés dans des lipoprotéines qui sont les véhicules de notre corps pour transporter les graisses et les ingrédients liposolubles (par exemple le cholestérol et la vitamine E) de l'intestin jusqu'aux tissus de l'organisme.

D'une part, les triglycérides se comportent comme de la graisse et ne se mélangent pas avec l'eau, ils doivent être emballés sous forme de lipides avec le cholestérol et les lipoprotéines dans l'espace intérieur des chylomicrons.

D'autre part, les phospholipides sont principalement incorporés en tant que composants membranaires dans la membrane du chylomicron. Ces chylomicrons sont ensuite libérés dans le sang et transportés dans tout le corps. Le devenir métabolique est donc différent pour les acides gras sous forme de triglycérides que pour les phospholipides.

Les cellules de notre corps peuvent absorber les chylomicrons et les utiliser pour leur métabolisme. La partie grasse interne des chylomicrons, où se trouvent les triglycérides, est utilisée majoritairement comme de l'énergie et immédiatement brûlée ou incorporée dans les cellules graisseuses pour y être stockée (70).

La membrane des chylomicrons, où se trouvent les phospholipides d'oméga-3, peut être utilisée par les cellules pour construire des membranes et d'autres structures cellulaires. Les phospholipides d'oméga-3 y sont transformés en molécules de

signalisation, le phosphate et la choline sont utilisés pour le métabolisme cellulaire par exemple (71).

Comme les phospholipides sont plus solubles dans l'eau, il est plus facile pour eux d'entrer dans les cellules et de se déplacer dans leur phase aqueuse. Cela rend les phospholipides d'oméga-3 plus biodisponibles pour les cellules que les acides gras d'oméga-3 sous forme de triglycérides (72).

2.5 Les phospholipides oméga-3 augmentent la biodisponibilité des cellules tissulaire

Les différentes formes, phospholipides ou triglycérides d'oméga-3 vont déterminer dans quel pool sanguin (p. ex. la couche externe par rapport à la couche interne des chylomicrons) les acides gras vont se retrouver et cela va influencer la distribution de ces acides gras dans différents tissus.

De nombreuses études ont montré que les acides gras oméga-3 sous forme de phospholipides montrent une accumulation tissulaire accrue par rapport à la forme triglycéride :

- dans le cœur (73)
- dans les yeux, notamment la rétine (74)
- dans la lymphe (75-76)
- dans le cerveau (77)
- dans le foie et les reins (73)
- dans les glandes surrénales, la graisse brune (74)
- dans le thymus, le tractus uvéal (74)

Chez les vieux rats, l'incorporation de DHA était de deux fois plus élevée avec des phospholipides qu'avec des triglycérides, dans le cerveau, le foie et les reins. Dans le cerveau, l'absorption du DHA était significativement plus élevée dans 11 des 14 régions du cerveau après l'administration de phospholipides comparativement à l'administration de triglycérides (74).

Dans l'étude sur des rats obèses, les auteurs ont comparé les effets des acides gras oméga-3 donnés sous forme d'huile de poisson (triglycérides) avec l'huile de krill (phospholipides). Par rapport à l'huile de poisson, l'huile de krill a entraîné une incorporation beaucoup plus importante des acides gras oméga-3 EPA et DHA dans les phospholipides tissulaires. Dans le cœur, l'incorporation tissulaire de phospholipides après la consommation d'huile de krill était supérieure de 96 % en EPA et de 42 % en DHA par rapport à la supplémentation en huile de poisson. Des effets similaires ont été observés dans le foie, où l'incorporation correspondante de l'EPA (+47%) et du DHA (+13%) dans les phospholipides était plus élevée après la supplémentation en huile de krill (73).

Conformément aux études menées chez le rat et le babouin (78), il est observé une incorporation significativement plus élevée de DHA dans le cerveau du rat après l'ajout d'huile de krill au régime alimentaire comparativement à l'apport d'acides gras oméga-3 sous forme de triglycérides (79).

De nombreuses études chez l'homme, comme l'étude Framingham (80), établissent un lien entre de faibles concentrations de DHA dans le plasma sanguin et des troubles liés au cerveau comme la maladie d'Alzheimer (81). Plusieurs rôles protecteurs différents du DHA dans le cerveau ont été suggérés, de plus, ces études humaines ont démontré que les phospholipides permettent une administration de DHA plus efficace dans les globules rouges que les triglycérides (82).

Plusieurs études animales, y compris des modèles sur l'obésité, l'infarctus du myocarde, la dépression et l'inflammation (polyarthrite rhumatoïde et maladies intestinales) ont montré que l'apport d'acides gras oméga-3 sous forme de phospholipides provenant de l'huile de krill a été associé à des bienfaits pour la santé. Souvent, les effets étaient plus forts que ceux observés avec l'huile de poisson, ce qui s'explique par une incorporation tissulaire accrue de l'EPA et du DHA sous forme phospholipidique par rapport à la forme triglycéride, tel que mentionné précédemment.

2.6 Augmentation des concentrations plasmatiques d'EPA et de DHA avec les phospholipides de l'huile de krill

Des études ont démontré que l'augmentation des niveaux sanguins d'EPA et de DHA favorise la santé humaine, l'accumulation de ces acides gras oméga-3 dans le sang est donc très importante. Récemment, deux études cliniques ont cherché à déterminer si la forme moléculaire, phospholipides par rapport aux triglycérides, des acides gras oméga-3 est importante pour les niveaux d'EPA et de DHA détectés dans le plasma sanguin.

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, 76 hommes et femmes obèses ont reçu de l'huile de krill, de l'huile de poisson ou de l'huile d'olive pendant un mois. La quantité quotidienne d'EPA était semblable dans le groupe huile de krill et huile de poisson, mais la quantité de DHA administrée était environ la moitié moins élevée dans le groupe huile de krill que dans le groupe huile de poisson. Néanmoins, après 4 semaines de supplémentation, les chercheurs ont constaté que les concentrations plasmatiques d'EPA étaient plus élevées dans le groupe de l'huile de krill que dans le groupe de l'huile de poisson, et les concentrations moyennes de DHA étaient similaires à celles du groupe de l'huile de poisson pour une administration initiale de DHA inférieure (63).

Les deux sources d'acides gras oméga-3 étaient sûres et généralement bien tolérées, les niveaux d'EPA et de DHA dans le plasma ont augmenté de façon

significative par rapport au groupe témoin. Mais surtout, la supplémentation en huile de krill (2 grammes/jour) a entraîné une augmentation des niveaux d'EPA dans le plasma et a révélé des augmentations égales en DHA que l'huile de poisson mais pour des dose moitié moindre. Dans l'ensemble, après ajustement de la dose, l'augmentation totale de l'EPA et du DHA dans le plasma des sujets ayant reçu de l'huile de krill était de 24 % plus élevée après 4 semaines que celle des sujets ayant reçu de l'huile de poisson.

Une autre étude a révélé qu'une dose plus faible d'EPA et de DHA provenant des phospholipides comparativement à une dose plus élevée d'acides gras oméga-3 provenant des triglycérides a entraîné des niveaux égaux de ces acides gras dans le plasma.

Dans cette étude, 113 sujets ayant des taux de cholestérol sanguin total et/ou des taux de triglycérides normaux ou légèrement plus élevés ont été répartis au hasard en trois groupes. Ils ont reçu de l'huile de krill, de l'huile de poisson ou un placebo pendant 7 semaines. La supplémentation quotidienne en EPA et DHA totaux était d'environ 37 % moins élevée dans le groupe de l'huile de krill que dans le groupe de l'huile de poisson. Les résultats ont montré que l'administration d'oméga-3 par voie alimentaire a entraîné une augmentation similaire des acides gras oméga-3 dans le plasma, tant dans le groupe krill que dans le groupe huile de poisson, comparativement au groupe témoin.

Après ajustement des niveaux d'EPA et de DHA lors de la prise quotidienne, les résultats montrent dans le groupe d'huile de krill, que le niveau total d'EPA et de DHA dans le plasma est de 45% plus élevé que dans le groupe d'huile de poisson après sept semaines d'administration (64).

De plus, pour les sujets ayant les valeurs de triglycérides les plus élevées, ils ont bénéficié d'une supplémentation en huile de krill, et ont montré une diminution des taux plasmatiques de triglycérides. Le rapport HDL-cholestérol/triglycérides, un marqueur de risque des pathologies cardiaques, a été significativement amélioré chez les participants après le traitement à l'huile de krill, mais pas après le traitement à l'huile de poisson.

Ces résultats démontrent que la biodisponibilité des acides gras oméga-3 liés aux phospholipides, comme dans l'huile de krill, est supérieure à celle des oméga-3 liés aux triglycérides de l'huile de poisson.

3. Les bénéfices de l'huile de Krill

3.1 Phospholipides

En plus des effets combinés des acides gras oméga-3 liés aux phospholipides, la consommation de phospholipides et de choline seule s'est également révélée bénéfique pour la santé humaine et animale. Les phospholipides contenant de la choline, appelés phosphatidylcholine, sont particulièrement importants pour le

métabolisme du cerveau et du foie. Il est intéressant de noter que les patients ayant un foie gras en raison de l'obésité ou de l'abus d'alcool ont présenté des changements dans leur profil phospholipidique (83).

La phosphatidylcholine seule, sans l'avantage supplémentaire des acides gras oméga-3, s'est avérée avoir de nombreux avantages pour la santé comme :

- Contrebalancer les changements liés à l'âge (84)
- Réduire les effets des maladies inflammatoires (85)
- Améliorer les fonctions cognitives (86)
- Améliorer le métabolisme des lipides dans le foie et le plasma (87)
- Réduire les taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides (88)
- Augmenter le taux du HDL-cholestérol (le bon cholestérol) chez l'homme (89)
- Diminuer le taux de triglycérides hépatiques (87)
- Protéger le foie contre les dommages liés à l'alcool (90)(91) (92)
- La défense contre la fibrose hépatique et la cirrhose induite par l'alcool (93)

Ces études réalisées avec des phospholipides ne comprenaient pas d'acides gras oméga-3, ce qui indique que ces lipides ont leurs propres effets bénéfiques.

Cependant, d'autres études ont démontré que les acides gras oméga-3 contenant des phospholipides ont des effets supérieurs sur les lipides du foie et du plasma sanguin, comparativement aux phospholipides sans acides gras oméga-3 (94-95).

Par conséquent, une combinaison des deux au sein d'une seule molécule semble être le moyen le plus efficace d'améliorer les bienfaits pour la santé.

3.2 Choline

La choline, le groupe de tête de la phosphatidylcholine, est un nutriment essentiel pour l'homme. L'huile de krill, qui contient environ 40 % de phosphatidylcholine, est une bonne source en choline. En plus d'être un composant important des phospholipides, la choline est également utilisée par l'organisme pour produire de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans les systèmes neuronaux associés à la mémoire ; ceci est important puisque le vieillissement diminue la disponibilité des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine. Par conséquent, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une supplémentation en composés contenant de la choline, comme la phosphatidylcholine, pourrait stimuler la production d'acétylcholine et avoir un impact bénéfique possible sur le système nerveux central (96).

La supplémentation en choline est particulièrement importante pour les végétariens, les végétaliens et les personnes qui consomment trop d'alcool, car on sait que ces groupes de personnes présentent un risque élevé de carence en choline (97-98).

La carence en choline n'augmente pas seulement le risque de développer un dysfonctionnement hépatique, mais elle peut aussi entraver le développement normal de la mémoire (99).

Il a été démontré que la supplémentation en choline a un impact sur les fonctions cérébrales lorsqu'elle est administrée à des rats avant la naissance ou au cours de la deuxième semaine suivant la naissance (100) (101) (102) (103).

L'effet durable de l'administration de choline sur la fonction de mémoire spatiale des rongeurs semble impliquer des changements dans l'hippocampe (104-105).

Certaines données indiquent également qu'un apport élevé en choline pourrait réduire le risque de cancer du sein et de cancer colorectal (106) (107) (108).

3.3 Astaxanthine

L'huile de krill contient de l'astaxanthine, des caroténoïdes colorés qui donnent la couleur rouge au krill, au saumon ou au flamant rose.

Dans l'huile de krill, l'un ou les deux groupes fonctionnels hydroxyles alcooliques (-OH) de l'astaxanthine peuvent être estérifiés en acides gras ; ainsi, l'astaxanthine du krill se trouve presque exclusivement sous forme estérifiée.

L'astaxanthine est un antioxydant très puissant aux propriétés anti-inflammatoires (109-110). Il peut neutraliser les radicaux libres, des molécules instables qui peuvent endommager les cellules et augmenter le risque de maladies liées à l'âge, de cancer et de maladies cardiaques.

L'astaxanthine a été reconnu comme protecteur contre la dégradation oxydative des lipides et des lipoprotéines de basse densité ou LDL (111-112).

Les études suggèrent que des doses plus élevées d'astaxanthine peuvent être bénéfiques pour la santé cardiovasculaire en augmentant le "bon" cholestérol c'est à dire le HDL-cholestérol et en abaissant les niveaux de triglycérides chez l'homme les animaux (113) (114) (115).

4. Quelles personnes peuvent bénéficier d'une supplémentation en Omega-3 de Krill ?

Les acides gras oméga-3 jouent un rôle important dans de nombreux processus de notre corps et ils sont importants dans toutes les phases de notre vie, même avant notre naissance.

L'huile de krill est une source supérieure d'acides gras oméga-3 marins qui, selon les recherches, présente de nombreux avantages pour la santé.

4.1 Femme enceinte

Les acides gras oméga-3, en particulier le DHA, sont essentiels au développement embryonnaire du cerveau, des yeux et du système nerveux central et peuvent réduire le risque de naissance prématurée.

Selon la consommation d'acides gras oméga-3 par la mère avant et pendant la grossesse, ces acides gras sont transmis au bébé par le placenta, le dernier trimestre étant le plus important pour le cerveau et le système nerveux du bébé en pleine croissance. Les avantages du DHA en matière de nutrition prénatale, infantile et adolescente comprennent :

- Meilleures capacités cognitives en matière d'apprentissage, de compréhension et de rendement scolaire.
- Une meilleure vision

Il a également été démontré que si la mère prend des acides gras oméga-3 marins pendant la grossesse, le risque d'eczéma atopique chez le bébé était réduit (116).

De plus, dans certaines études les bébés sont moins à risque de souffrir d'allergies comme les allergies aux œufs et au lait si la mère consomme suffisamment d'acides gras oméga-3.

La supplémentation en acides gras oméga-3 peut également être bénéfique pour la gestation, tandis que les effets sur la dépression majeure pendant la grossesse et la dépression post-partum sont moins clairs, mais ils sont potentiellement là aussi.

De plus, les études d'observation suggèrent une association entre de faibles concentrations d'acides gras oméga-3 et un risque accru de dépression post-partum (117). Il est conseillé aux femmes enceintes et allaitantes de prendre quotidiennement un supplément d'acides gras oméga-3 pour éviter ce risque de dépression (118).

Pour finir, Il existe aujourd'hui une allégation approuvée de santé concernant le DHA et ses bienfaits pour le développement cérébral des bébés prénataux, si 250 mg de DHA sont consommés quotidiennement. Le DHA joue un rôle clé dans le développement cérébral, les bébés ayant des taux de DHA plus élevés dans le sang du cordon ombilical ont mieux réussi les tests du développement oculaire et cérébral une fois qu'ils avaient 6 et 11 mois.

4.2 Enfants

4.2.1 Stress

Les écoliers doivent maintenant faire face à une pression croissante pour réussir. Ce stress élevé peut mener à l'épuisement professionnel et à la dépression à un jeune âge. Il est prouvé que l'acide gras oméga-3 DHA aide à gérer le stress.

Cela peut fonctionner en régulant et en réduisant certains médiateurs du stress corporel tels que les hormones et les molécules pro-inflammatoires.

Une série d'essais cliniques ont démontré la capacité de prévenir l'agressivité et l'hostilité induite par le stress.

Après 6 semaines de supplémentation en acides gras oméga-3, le stress ressenti a été significativement réduit par rapport au groupe placebo (119).

Cette étude montre que les acides gras oméga-3 ont un rôle protecteur dans le stress, ce qui suggère qu'une consommation accrue d'acides gras oméga-3 nous aide à mieux gérer le stress quotidien.

De plus en plus de preuves indiquent que les carences en oméga-3 peuvent contribuer au stress mental et aux problèmes associés, et qu'une supplémentation en EPA et DHA peut être un moyen simple et efficace de réduire le stress et d'améliorer à la fois la qualité de vie et les performances mentales.

4.2.2 Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité ou TDAH

Les acides gras oméga-3 sont très importants pour les enfants, surtout pour leur cerveau. Les enfants ont besoin d'acides gras oméga-3 pour développer leur capacité d'apprentissage, leur intelligence, leur concentration et leur concentration.

Un déséquilibre dans le ratio oméga-6 / oméga-3 a été découvert chez les enfants atteints de TDAH.

Le TDAH est une affection neuropsychiatrique caractérisée par l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité, elle touche jusqu'à 7 % de l'ensemble des enfants en milieu scolaire.

On a constaté que les taux de DHA dans les globules rouges étaient plus faibles chez les enfants atteints du TDAH et que la supplémentation en oméga-3 pourrait aider à traiter les symptômes du TDAH.

Non seulement les acides gras oméga-3 ont des propriétés anti-inflammatoires, mais ils peuvent aussi altérer la composition et la fluidité de la membrane cellulaire du système nerveux central. La fluidité de la membrane cellulaire peut influencer la neurotransmission dans le cerveau des enfants.

Milte et al ont étudié les associations entre les niveaux d'oméga-3 et d'oméga-6 dans les globules rouges en corrélation avec l'apprentissage et le comportement chez 75 enfants âgés de 7 à 12 ans atteints de TDAH.

Ils ont constaté qu'un indice d'oméga-3 plus élevé prédisait une diminution de l'anxiété et de la timidité ainsi qu'une meilleure lecture des mots.

Ils ont également constaté qu'une teneur plus élevée en "mauvais" acides gras oméga-6 dans les globules rouges de ces enfants était associée à des capacités de lecture plus faibles, un apprentissage du vocabulaire et de la mémoire plus faibles, une capacité d'épellation des mots plus faible et moins d'attention en classe (120).

36% des enfants ayant des difficultés d'apprentissage avaient un taux de DHA plus faible dans les globules rouges que ceux qui n'avaient pas de difficultés d'apprentissage.

Cette étude de Milte et al a été la première à comparer l'indice d'oméga-3 chez les enfants atteints de TDAH avec et sans difficultés d'apprentissage, et soutient l'idée qu'il faut augmenter l'apport en acides gras oméga-3 chez les enfants atteints de TDAH.

Une méta-analyse a été réalisée, y compris des essais sur la supplémentation en oméga-3 chez les enfants atteints de TDAH.

Au total, 10 essais cliniques impliquant 699 enfants avec supplémentation en acides gras oméga-3 chez les enfants atteints de TDAH ont été inclus et ont démontré un effet faible, mais significatif dans l'amélioration des symptômes du TDAH (121).

La taille de la dose d'EPA administrée était significativement corrélée avec l'efficacité du traitement. La supplémentation en acides gras oméga-3, en particulier avec des doses plus élevées d'EPA, peut être efficace dans le traitement du TDAH.

4.2.3 Agression chez l'enfant et l'adolescent

Dans le monde occidental, il y a eu une augmentation dramatique de l'agressivité et de la violence chez les enfants scolarisés. Il existe un lien entre la faible consommation et la faible teneur en acides gras oméga-3 chez les enfants et leur violence et agressivité.

Hibbeln et al ont étudié les mécanismes d'une relation de cause à effet entre l'alimentation et l'agressivité.

La communication entre les cellules nerveuses dépend des neurotransmetteurs, tels que la sérotonine et la dopamine, qui s'amarrent avec les récepteurs de la membrane des cellules nerveuses. Les acides gras oméga-3 sont très longs et très souples.

Lorsqu'ils sont incorporés dans les membranes des cellules nerveuses, les membranes deviennent plus élastiques et fluides, de sorte que les signaux les traversent efficacement. Mais si les mauvais acides gras sont incorporés dans les membranes, tel que l'oméga-6, le signal du neurotransmetteur ne peut pas s'amarrer correctement.

Les déficiences précoces en DHA et en EPA peuvent abaisser les taux de neurotransmetteurs à des périodes critiques du développement neurologique et peuvent entraîner une cascade de développement sous-optimal des systèmes de neurotransmetteurs.

De ce fait, des déficits de développement résiduels peuvent se manifester sous forme de réactions perturbées au stress, y compris une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et de l'hypertension artérielle.

Ceux-ci ont à leur tour été liés à des troubles du comportement.

La supplémentation en acides gras oméga-3 au début du développement et à l'âge adulte peut aider à prévenir l'agressivité et l'hostilité (122).

Une alimentation saine et équilibrée qui comprend une consommation régulière de poisson est le fondement d'une bonne santé chez les enfants.

Cependant, beaucoup d'enfants n'aiment pas le poisson et le goût du poisson, ce qui augmente leur risque de ne pas consommer suffisamment d'acides gras oméga-3 marins.

Une alternative sûre et saine est la supplémentation en huile de krill, cette huile ne crée pas de relents ou d'arrière-goût de poisson, ce qui pourrait influencer positivement l'acceptation de l'huile de krill par les enfants.

4.3 Santé cérébrale : Humeur, stress, dépression et agressivité

"Si nous considérons l'histoire de l'évolution, il est évident que le développement le plus précoce des photorécepteurs, des systèmes nerveux et du cerveau a été associé à la disponibilité dominante des acides gras oméga-3, et il se trouve que les photorécepteurs et les jonctions synaptiques utilisent une prépondérance d'acides gras oméga-3", a écrit Michael Crawford dans son article de synthèse de 1990, "The early development and evolution of the human brain" (123).

Le poids sec du cerveau est composé de 60% de graisse, et les acides gras essentiels représentent 20% de la membrane des cellules nerveuses.

Les synapses, là où les cellules nerveuses se connectent les unes aux autres, contiennent des concentrations d'acides gras encore plus élevées, avec jusqu'à 60% de DHA.

Le DHA et l'EPA sont particulièrement importants pour le cerveau humain.

Ils fonctionnent dans les membranes cellulaires, dans lesquelles ils sont ancrés par des molécules phospholipidiques et aident à rendre ces membranes flexibles.

L'EPA et le DHA agissent comme éléments constitutifs et lubrifiants pour les cellules du cerveau.

La teneur la plus élevée en acides gras oméga-3 se trouve dans les membranes les plus dynamiques (p. ex. rétine, cerveau et spermatozoïdes), probablement en raison de leurs propriétés hautement fluidifiantes. Le DHA est indispensable au développement précoce du cerveau et, plus tard dans la vie, c'est un apport constant de DHA qui est essentiel au bon fonctionnement du cerveau et des yeux.

Le DHA s'est avéré essentiel au développement du cerveau avant et après la naissance, alors que l'EPA semble avoir plus d'influence sur le comportement et l'humeur.

Le DHA et l'EPA génèrent tous deux des molécules neuro-protectrices.

Dans des essais cliniques, randomisés et en double aveugle, il a été démontré que les combinaisons DHA et EPA ont un impact positif sur le TDAH, l'autisme, la dyspraxie, la dyslexie et l'agressivité.

Pour le trouble affectif, les méta-analyses confirment les bénéfices dans le trouble dépressif majeur ou TDM et le trouble bipolaire, avec des résultats prometteurs

également observés dans la schizophrénie et des bénéfices initiaux évidents pour le trouble de la personnalité.

Le déclin cognitif accéléré et les troubles cognitifs légers sont en corrélation avec la diminution des niveaux tissulaires du DHA et de l'EPA dans le cerveau, la supplémentation a amélioré les fonctions cognitives (124).

Les chercheurs ont découvert que le DHA fournit un niveau de neuro-protection et que des niveaux plus faibles de DHA dans les globules rouges -qui est un indicateur important de l'apport en DHA- sont associés à des volumes cérébraux plus petits.

Comme la concentration de DHA dans le cerveau dépend de l'apport alimentaire, il est important que les besoins en DHA soient comblés par un apport alimentaire adéquat ou par des suppléments comme l'huile de krill (125).

L'huile de krill contient des quantités importantes de DHA qui est connu pour être un composant majeur des phospholipides membranaires du système nerveux et est important pour les fonctions cérébrales et le métabolisme, il possède un effet neuro-protecteur (126).

L'huile de krill fournit également des phospholipides qui sont des composants de toutes les membranes cellulaires comme les fibres nerveuses du cerveau (127-128).

Les chercheurs ont démontré une augmentation significative des niveaux de DHA dans le cerveau à la suite de la supplémentation en huile de krill. Ces chercheurs n'ont pas trouvé d'augmentation significative des niveaux de DHA dans le cerveau à la suite d'une supplémentation en huile de poisson et il semble donc que les acides gras oméga-3 liés aux phospholipides peuvent avoir une plus grande biodisponibilité puisqu'ils sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique plus facilement que les acides gras oméga-3 liés aux triglycérides (79).

L'huile de krill contient également de l'astaxanthine, un puissant antioxydant qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique.

Les chercheurs ont découvert que l'astaxanthine réduit la production de radicaux libres et protège les neurones (129).

L'effet neuro-protecteur de l'astaxanthine semble être dû à un mélange de son activité antioxydante et anti-inflammatoire, et à sa capacité à protéger et à améliorer la fonction des mitochondries, qui sont des organites intracellulaires responsables de la production d'énergie (130).

Les phospholipides des oméga-3 de krill apportent du DHA et de l'EPA ainsi que des antioxydants qui peuvent donner une "triple synergie des cellules membranaires", ce qui est bénéfique pour une gamme d'applications cliniques encore plus large que la gamme actuelle (131).

4.3.1 Agression

Les facteurs nutritionnels influencent notre métabolisme cérébral et ont un impact sur l'humeur et la stabilité mentale.

La consommation alimentaire de caféine, les quantités élevées de phosphates, les régimes riches en glucides et d'autres facteurs nutritionnels ont un impact sur la stimulation et la sur-stimulation du métabolisme cérébral, ce qui peut entraîner une augmentation de l'agressivité.

Par conséquent, nous constatons non seulement une augmentation du stress dans le cerveau, ce qui mène à un potentiel agressif plus élevé, mais aussi une augmentation de l'épuisement neuronal menant à la fatigue et à la dépression.

Les acides gras jouent également un rôle important dans le métabolisme du cerveau et peuvent influencer l'humeur et l'agressivité.

Une première étude a démontré qu'un apport élevé en acides gras trans augmente l'irritabilité et l'agressivité comportementale (132).

4.3.2 Dépression

Des millions de personnes souffrent de stress chronique qui mène souvent à la dépression et au syndrome d'épuisement professionnel.

Les principaux troubles récurrents de l'humeur, y compris le TDM et le trouble bipolaire ou TB, sont associés à une morbidité psychosociale importante et à une mort précoce principalement attribuable au suicide et aux maladies coronariennes.

L'efficacité limitée et les effets secondaires indésirables associés aux psychotropes utilisés dans le traitement de ces troubles dépressifs soulignent le besoin urgent de mettre au point des traitements sûrs et efficaces.

Un ensemble de preuves indique maintenant que la carence en acides gras oméga-3 à longue chaîne est une caractéristique associée au TDM et au TB.

L'étiologie des déficits en acides gras oméga-3 chez les patients atteints de TDM et de TB peut être attribuable à des facteurs génétiques et environnementaux.

La supplémentation en acides gras oméga-3 est sûre et bien tolérée à une dose soutenue. Elle corrige la carence en acides gras oméga-3 chez les patients atteints de TDM et de TB.

On a constaté que la supplémentation en acides gras oméga-3 augmente l'efficacité thérapeutique des médicaments psychotropes dans le traitement des symptômes de l'humeur et réduit le taux de suicide.

Le rapport coûts/avantages global associé à la supplémentation en acides gras oméga-3 apporte une justification solide pour diagnostiquer et traiter la carence en acides gras oméga-3 chez les patients atteints de TDM et de TB, ainsi que pour prévenir la carence en acides gras oméga-3 chez les sujets à haut risque de développer ces troubles (133).

Une méta-analyse récente de 5 essais cliniques regroupés avec plus de 291 patients souffrant de troubles dépressifs bipolaires a révélé un effet significatif en faveur de la supplémentation en acides gras oméga-3.

Cette méta-analyse fournit des preuves solides que les symptômes dépressifs bipolaires peuvent être améliorés en associant les acides gras oméga-3 au traitement initial (134).

Les acides gras oméga-3 peuvent être combinés en toute sécurité avec n'importe quel traitement antidépresseur classique.

Une étude a montré que l'association d'acides gras oméga-3 marins avec l'antidépresseur Citalopram chez 42 patients était plus efficace que le Citalopram seul pour diminuer les symptômes du TDM pendant les 8 semaines de traitement actif.

Il pourrait donc être avantageux de combiner les acides gras oméga-3 avec un antidépresseur dans le traitement initial du TDM (135).

4.3.3 Anxiété et attaque de panique

Beaucoup de jeunes souffrent d'anxiété et de crises de panique en raison de situations difficiles comme le chômage et les examens à l'école et à l'université.

Dans une nouvelle étude sur 68 étudiants en médecine, la supplémentation en EPA et DHA a montré une diminution de 14% de l'inflammation et une réduction de 20% des symptômes d'anxiété par rapport au placebo.

Ces données suggèrent que la supplémentation en EPA et DHA peut réduire l'inflammation et l'anxiété, même chez les jeunes adultes en bonne santé (136).

La réduction des symptômes d'anxiété associée à la supplémentation en EPA et DHA fournit la première preuve que l'EPA et le DHA peuvent avoir des avantages anti-anxiété potentiels pour les personnes qui n'ont pas reçu de diagnostic de trouble anxieux.

4.4 Fonction immunitaire

Les acides gras oméga-6 augmentent l'inflammation, ce qui active le système immunitaire interne pour lutter contre les cellules de l'organisme.

Par conséquent, un apport élevé en acides gras oméga-6 peut entraîner le développement de maladies auto-immunes telles que l'asthme, les allergies, le psoriasis, la sclérose en plaques, les rhumatismes et bien d'autres encore.

Même si les acides gras oméga-6 activent le système immunitaire dans un état "sain", ils suppriment la réponse immunitaire aux bactéries et aux virus, ce qui pourrait entraîner un risque accru d'infections.

Ceci est plus prononcé chez les vegans, les végétariens, les femmes enceintes, les athlètes et les personnes âgées.

Cependant, les acides gras oméga-3 font le contraire. D'une part, ils agissent comme des agents anti-inflammatoires, calmant un système immunitaire trop actif et l'empêchant de lutter contre notre corps.

D'autre part, ils augmentent la réponse immunitaire aux bactéries et aux virus, augmentant ainsi l'efficacité de notre système immunitaire et renforçant ce bouclier protecteur contre les infections.

4.5 Les Femmes

Le syndrome prémenstruel ou SPM est un ensemble de symptômes physiques et émotionnels liés au cycle menstruel hormonal féminin.

Beaucoup de femmes souffrent du SPM et la plupart des femmes en âge de procréer, jusqu'à 85 %, déclarent avoir éprouvé des symptômes physiques, comme des ballonnements ou une sensibilité des seins.

Les symptômes émotionnels et physiques spécifiques attribuables au syndrome prémenstruel varient d'une femme à l'autre, mais les symptômes de chaque femme se manifestent de façon constante au cours des dix jours précédant les règles et disparaissent juste avant ou après le début du flux sanguin menstruel.

Plus de 200 symptômes différents ont été associés au syndrome prémenstruel, mais les trois symptômes les plus importants sont l'irritabilité, la tension et la dysphorie c'est à dire le mal-être (137).

D'autres symptômes émotionnels et non spécifiques du SPM comprennent le stress, l'anxiété, la difficulté pour s'endormir, les maux de tête, la fatigue, les sauts d'humeur, l'augmentation de la sensibilité émotionnelle et les changements dans la libido.

Les symptômes physiques associés au cycle menstruel comprennent les ballonnements, les crampes abdominales, la constipation, l'enflure ou la sensibilité des seins, l'acné cyclique et les douleurs articulaires ou musculaires.

Dans un essai clinique randomisé à double aveugle, 70 femmes souffrant de syndrome prémenstruel ont reçu soit une supplémentation en huile de krill, soit de l'huile de poisson conventionnelle.

Comme mesure secondaire des résultats, l'efficacité de l'huile de krill a été comparée à celle de l'huile de poisson.

36 femmes ont reçu 2 g d'huile de krill et le groupe témoin composé de 34 femmes a reçu 2 g d'huile de poisson une fois par jour avec les repas pendant le premier mois de l'essai. Au cours des deux mois suivants, la posologie a été modifiée et les suppléments n'ont été administrés que 8 jours avant et 2 jours pendant la menstruation.

Toutes les femmes devaient remplir un questionnaire d'auto-évaluation du syndrome prémenstruel basé sur les critères de l'American College of Obstetricians and Gynaecologists pour le syndrome prémenstruel allant d'une cote de 0 pour aucun symptôme à 10 pour insupportable (138).

L'étude a révélé que l'huile de krill était significativement efficace pour réduire les symptômes émotionnels et physiques du syndrome prémenstruel après 45 jours et 90 jours de traitement, par rapport aux valeurs initiales.

Dans le groupe supplémenté en huile de poisson, une amélioration statistiquement significative après 45 jours par rapport à la ligne de base n'a été observée qu'avec des symptômes de gain de poids et de douleurs abdominales.

Les autres symptômes physiques et émotionnels à J-90 ne se sont pas améliorés de façon significative dans le groupe de l'huile de poisson, sauf encore une fois pour les symptômes tels que l'augmentation du gain de poids, les douleurs abdominales et les gonflements.

De plus, les femmes qui prenaient de l'huile de krill prenaient beaucoup moins d'analgésiques pour les douleurs menstruelles lorsqu'on compare les données de base aux visites à J-45 et J-90, et lorsqu'on les compare aux femmes qui prenaient de l'huile de poisson pendant la période de traitement de 10 jours.

Ces résultats indiquent que l'huile de krill est une alternative saine et peut aider à réduire les symptômes du syndrome prémenstruel chez les femmes lorsqu'elle est prise à une dose de 2 gr quelques jours avant et pendant le cycle menstruel.

De plus, il a été démontré que les femmes qui ont un apport plus élevé en acides gras oméga-3 ont une densité osseuse plus élevée, ce qui suggère que les acides gras oméga-3 pourraient être utiles dans la prévention de l'ostéoporose (139).

4.6 Sportifs et Performance physique

Les acides gras oméga-3 sont également importants dans le sport et l'exercice physique. Chez le rat, la supplémentation en EPA et DHA a amélioré l'endurance lors de l'essai de nage forcée (140) (141) (142).

Bien qu'il n'y ait pas d'impact direct sur la performance physique, les athlètes professionnels ainsi que les adeptes du conditionnement physique peuvent profiter de la supplémentation en oméga-3 de différentes façons.

4.6.1 Les oméga-3 protègent le cœur des sportifs

Quel que soit le sport, tous ceux qui ont une activité physique sérieuse et régulière apportent beaucoup de stress à leur corps, surtout le cœur.

Un certain niveau d'activité physique est bon pour le système cardiovasculaire, mais trop d'activité peut être dangereux pour le cœur et, dans le pire des cas, peut entraîner une mort subite.

Chaque année, de jeunes athlètes entraînés, y compris des joueurs de football, des cyclistes et des coureurs, meurent d'un arrêt cardiaque.

Les personnes qui font régulièrement de l'exercice physique intense devraient prendre soin de leur cœur et s'assurer que leur régime alimentaire leur procure les effets protecteurs des acides gras oméga-3.

Il a été démontré qu'une supplémentation des athlètes avec de l'EPA et du DHA diminue la fréquence cardiaque pendant l'exercice, car le volume et le débit cardiaque augmentent (143).

Cela signifie que l'oxygène est utilisé plus efficacement par le cœur et les muscles pendant l'exercice (144).

Ils peuvent faire de l'exercice physique tout en soulageant leur cœur et leurs muscles.

De plus, après l'exercice, le rythme cardiaque ralentit plus rapidement, ce qui devrait être avantageux dans les sports comme le biathlon (145).

4.6.2 La supplémentation en EPA et DHA améliore la déformabilité des globules rouges

La supplémentation en acides gras oméga-3 marins augmente la concentration d'oméga-3 dans la membrane des globules rouges.

Une teneur plus élevée en oméga-3 augmente la déformabilité et réduit l'agrégation des globules rouges (146).

Chez les athlètes, cela peut être important parce que ca leur donne l'avantage de pouvoir transporter et échanger l'oxygène dans des très petits vaisseaux sanguins au niveau des muscles (147).

De plus, les globules rouges sont souvent endommagés mécaniquement, surtout dans les pieds pendant la course à pied, et une plus grande flexibilité pourrait garder les globules rouges plus longtemps intacts.

4.6.3 La supplémentation en EPA et DHA améliore la circulation sanguine

On sait que l'EPA et le DHA améliorent la circulation sanguine et réduisent l'hypertension en agissant sur les vaisseaux sanguins.

Cela se produit également pendant l'exercice et une augmentation du débit sanguin pourrait réduire à la fois les dommages musculaires induits par l'exercice et diminuer le temps de récupération.

De plus, chez les personnes non entraînées, la douleur était moins forte lors d'un exercice particulièrement intense après un traitement avec 1,8 g/jour d'EPA et de DHA que dans le groupe témoin (148).

4.6.4 La supplémentation en EPA et DHA augmente les performances chez les sujets non entraînés

Chez les femmes âgées non entraînées, des améliorations plus importantes de la force musculaire et de la capacité fonctionnelle ont été obtenues par ajout de 2 g d'EPA et de DHA par jour pendant 60 jours avant et pendant l'entraînement par rapport à l'absence de supplémentation (149-150).

Chez les personnes non entraînées, mais pas chez les athlètes entraînés, la réaction inflammatoire après un effort intense a été atténuée par l'administration préalable de 2 g/jour d'EPA et de DHA pendant six semaines (151).

Dans une étude observatoire chez des patients atteints de coronaropathie, le niveau de l'indice oméga-3 est corrélé avec la capacité et la durée de l'exercice et la réduction de la fréquence cardiaque après l'exercice (152).

4.7 Personnes âgées

Au fur et à mesure que nous vieillissons, de nombreuses fonctions de notre corps commencent à décliner, ce qui conduit à des fonctions organiques sous-optimales.

De plus, la production des enzymes qui convertissent les acides gras oméga-3 végétaux à chaîne courte en acides gras oméga-3 plus longs EPA et DHA diminue.

Cela signifie qu'à mesure que nous vieillissons, nous devenons encore plus dépendants d'un approvisionnement externe d'acides gras oméga-3 marins à longue chaîne dans notre alimentation quotidienne.

4.7.1 Un index oméga-3 élevé ralentit le vieillissement biologique

Dans une étude sur le vieillissement menée auprès de patients atteints de coronaropathie, il a été démontré que les personnes ayant un index d'oméga-3 élevé ont un processus de vieillissement biologique ralenti, tel que mesuré par la longueur du télomère (153).

De plus, les personnes dont l'index d'oméga-3 est le plus bas ont été confrontées au raccourcissement rapide de leurs télomères.

Sur une période de 5 ans, les individus ayant l'index d'oméga-3 le plus élevé, près de 9%, ont connu une réduction de 65% du raccourcissement des télomères par rapport aux individus ayant l'index d'oméga-3 le plus bas d'environ 3%.

Cette observation pourrait expliquer que les Japonais vivent en moyenne plus longtemps que toute autre population, en raison de leur apport élevé en acides gras oméga-3.

Les résultats suggèrent qu'avec une augmentation de l'index d'oméga-3 à la zone cible de plus de 8 %, un ralentissement potentiel du processus de vieillissement pourrait être atteint.

L'huile de krill peut aider à augmenter efficacement l'index d'oméga-3 et pourrait aider à ralentir le processus de vieillissement en protégeant la longueur des télomères.

4.8 Santé de la peau

La peau est le seul organe qui peut absorber les nutriments des deux côtés, de l'intérieur et de l'extérieur.

Les crèmes topiques aident la peau de l'extérieur, mais elles ne servent pas à atteindre la peau complète de tout le corps. Les suppléments qui atteignent la peau de l'intérieur sont distribués par notre système vasculaire à chaque cellule de notre peau.

Les acides gras oméga-3 sont des nutriments importants pour la peau pour un certain nombre de raisons.

D'une part, ils sont nécessaires pour construire la barrière adipeuse contre les facteurs environnementaux et pour réduire la perte d'eau à travers la peau.

Une carence en certains acides gras diminue cette barrière adipeuse et conduit à une peau sèche.

Avec l'âge, nous perdons de plus en plus la capacité à maintenir cette barrière adipeuse saine, avec pour conséquence notre peau qui devient de plus en plus sèche, ce qui cause de nombreux problèmes.

Les acides gras oméga-3 sont également nécessaires à la production d'hormones cellulaires, ils jouent un rôle essentiel dans la santé de la peau et dans le maintien de l'intégrité structurelle de la peau.

Ces hormones ont un impact sur les événements inflammatoires qui sont développés en réponse à des facteurs environnementaux, comme l'exposition aux rayons ultraviolets et les troubles inflammatoires et allergiques, y compris le psoriasis et la dermatite atopique (154).

4.8.1 Vieillesse et protection contre les UV

Le rayonnement ultraviolet ou UVR à la lumière du soleil a des effets négatifs sur la peau.

L'impact clinique de l'exposition au soleil comprend une augmentation annuelle de l'incidence du cancer de la peau, et les écrans solaires topiques seuls sont un moyen inadéquat pour combattre la surexposition aux rayons UV.

Les nouvelles méthodes de protection solaire sont de plus en plus étudiées, et on s'intéresse maintenant au potentiel de protection solaire systémique grâce à des nutriments d'origine naturelle.

Les acides gras oméga-3 ont le potentiel de protéger la peau des dommages causés par les rayons ultraviolets grâce à divers mécanismes (155).

L'exposition aux rayons ultraviolets B induit une inflammation et un cancer de la peau chez l'homme. Le DHA possède des propriétés anti-inflammatoires et chimio-préventives dans la peau.

4.8.2 Acné

Certains rapports de cas montrent que la supplémentation en EPA et DHA pourrait également aider à traiter l'acné en améliorant ses symptômes au niveau de la peau tout en offrant en plus des bénéfices mentaux (156).

L'acné est un état de la peau qui affecte de nombreuses personnes et peut également avoir un impact psychologique.

Les symptômes psychologiques dans les cas d'acné comprennent des taux plus élevés de dépression, de colère, d'anxiété et de pensées suicidaires.

Les études sur des populations montrent que les régimes non occidentaux conduisent à moins d'acné et que les acides gras oméga-6 favorisent le développement de l'acné inflammatoire.

Il a été suggéré que les acides gras oméga-3 anti-inflammatoires pourraient aider les patients souffrant d'affections cutanées et/ou de troubles mentaux.

4.8.3 Cicatrisation

L'EPA et le DHA augmentent également la production de cytokines, protéines impliquées dans la réponse immunitaire, au niveau des plaies et ont donc un potentiel thérapeutique non invasif pour avoir un impact positif sur la cicatrisation des plaies cutanées (157).

Ceci est particulièrement important pour les personnes ayant une capacité de cicatrisation réduite, comme les personnes âgées ou les diabétiques.

4.9 Les yeux

La rétine contient des photorécepteurs à membranes très fluides en raison de leur enrichissement en DHA (158).

Chez des animaux comme les rongeurs et les primates, on a constaté que les carences en acides gras oméga-3 correspondent à des déficits de la structure rétinienne, du développement de l'acuité visuelle et des performances cognitives (159).

Les acides gras oméga-3 possèdent des effets anti-inflammatoires et, lorsqu'ils sont convertis en médiateurs lipidiques, ils peuvent protéger contre les dommages oxydatifs et l'inflammation de la rétine (160).

En particulier, les personnes âgées qui ont des problèmes de vue ne reçoivent souvent pas assez d'acides gras oméga-3, ce qui justifie un apport supplémentaire d'acides gras oméga-3 sous forme d'huile de krill.

5. Quelles sont les pathologies concernées ?

Le passage de la santé à la maladie est souvent un processus lent qui commence par l'augmentation du facteur de risque asymptomatique et se termine par les symptômes des maladies chroniques.

De nombreuses maladies progressent lentement au fil des décennies et beaucoup de ceux qui en souffrent vivent avec des facteurs de risque élevés pendant longtemps.

Les nutriments tels que les acides gras oméga-3 peuvent jouer un rôle dans la réduction de certains facteurs de risque et peuvent influencer positivement les maladies chroniques.

Le grand avantage de la supplémentation en oméga-3 est qu'ils ont de multiples fonctions bénéfiques et aucun effet secondaire.

Parfois, ils peuvent être une alternative ou être utilisés en combinaison avec des thérapies médicamenteuses classiques.

5.1 Maladies cardiaques

L'une des causes les plus importantes de décès dans le monde est la cardiopathie, qui est aussi la principale application en matière de santé, là où les acides gras oméga-3 sont utilisés.

Plus de 15 000 articles et études scientifiques publiés décrivent l'importance et les bienfaits des acides gras oméga-3 marins pour la santé cardiaque.

5.1.1 Coronaropathie et athérosclérose

Les maladies cardiaques comprennent les maladies coronariennes, qui se caractérisent par des plaques constituées de graisse et de cholestérol qui s'accumulent à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

Avec le temps, elles conduisent à une restriction de l'accès du sang au cœur et les vaisseaux sanguins perdent leur élasticité.

Cette affection caractérisée par des artères raides est appelée athérosclérose.

La probabilité de formation de caillots dans ces artères rétrécies est accrue et des morceaux de plaque d'athérome peuvent se briser et se déplacer vers des vaisseaux sanguins plus petits, les bloquant complètement.

Une diminution du débit sanguin ou un blocage empêche l'apport suffisant d'oxygène aux tissus, ce qui peut causer des dommages ou une mort tissulaire, la nécrose.

C'est une cause fréquente de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, mais aussi d'embolie pulmonaire, lorsqu'un caillot entre dans une artère des poumons.

Dans certains cas, la plaque fait partie d'un processus qui provoque l'affaiblissement de la paroi d'une artère, ce qui peut entraîner un élargissement du vaisseau sanguin appelé anévrisme.

Les anévrismes peuvent se briser, on parle de rupture d'anévrisme et elles vont mettre la vie en danger en raison de saignements abondants.

Il a été démontré que les acides gras oméga-3 aident à protéger contre l'athérosclérose et la rupture des plaques d'athéromes, en raison de leurs effets anti-inflammatoires (161).

Plusieurs marqueurs inflammatoires peuvent indiquer la présence d'inflammation chronique et le risque de maladie cardiovasculaire, c'est-à-dire le fibrinogène, la protéine C-réactive ou CRP et l'interleukine-6 ou IL-6.

Le fibrinogène, une protéine importante pour la coagulation sanguine, peut augmenter le risque de crise cardiaque en augmentant l'agrégation plaquettaire et l'épaississement excessif du sang.

Une étude a montré que les personnes qui présentent des taux élevés de fibrinogène sont deux fois plus susceptibles de souffrir d'une crise cardiaque que celles qui présentent des taux normaux (162).

La réponse inflammatoire stimule également la production d'un autre marqueur, appelé CRP.

La CRP est produit par le foie. Ce n'est pas un facteur contribuant aux maladies cardiaques, mais c'est un indicateur de l'inflammation associée à l'athérosclérose.

Il a été démontré que les personnes dont les taux de CRP sont élevés sont trois fois plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque que celles dont les taux sont normaux.

La production de CRP dans l'organisme est induite par la cytokine pro-inflammatoire IL-6 qui stimule les réponses immunitaires (163).

Une étude a montré que l'IL-6 peut augmenter le risque de crise cardiaque, même après un ajustement de l'élévation de la CRP (162).

La meilleure protection contre les complications coronariennes induites par les marqueurs inflammatoires est de s'efforcer de réduire naturellement les niveaux de fibrinogène, de CRP et d'IL-6 dans le corps.

5.1.2 Infarctus du myocarde

En 1997, l'étude Chicago Western Electric a été publiée, montrant que les personnes qui ne consomment pas ou peu de poisson ont le taux le plus élevé d'infarctus du myocarde et le risque de décès (164).

Les acides gras oméga-3 administrés avant un infarctus peuvent s'accumuler dans les cellules cardiaques et les soutenir en cas de crise cardiaque.

Les rats qui ont reçu de l'huile de krill comme supplément alimentaire avaient une proportion plus élevée d'acides gras oméga-3 dans leurs tissus cardiaques et avaient également une atténuation bénéfique significative de la dilatation ventriculaire du cœur et une réduction du poids du cœur et des poumons (165).

Ces effets se sont traduits au niveau de gènes dans les tissus cardiaques, par diminution des marqueurs classiques du stress cardiaque, du remodelage des matrices cellulaires (TIMP-1 et TGF- β) et de l'inflammation (IL-1b et IL-6).

Chez l'homme, les acides gras oméga-3 marins peuvent également être utiles après une crise cardiaque.

L'étude DART a montré chez 2033 hommes que le taux de survie dans le groupe supplémenté en acides gras oméga-3 était 29% plus élevé que dans le groupe placebo deux ans après une crise cardiaque (166).

Un autre exemple dans l'étude GISSI réalisée en Italie incluant 11 000 patients après une crise cardiaque. Les patients ont reçu des acides gras oméga-3 en plus de leurs médicaments classiques pour le cœur.

Le risque de crise cardiaque mortelle ou d'accident vasculaire cérébral a été réduit de 30 % dans le groupe supplémenté en oméga-3 par rapport au groupe placebo qui lui n'a pas reçu d'EPA et de DHA en même temps que leur traitement médicamenteux classique (167).

Ces résultats ont conduit à recommander l'administration d'acides gras oméga-3 dans le cadre du régime post-crise cardiaque en Europe.

5.2 Hypertension artérielle

L'incidence de l'hypertension artérielle chez 4508 adultes américains, en 1985, âgés de 18 à 30 ans, sans hypertension au départ a été évaluée à intervalles de quelques années jusqu'en 2005. On a constaté que le développement de l'hypertension était inversement associé à l'apport alimentaire en acides gras oméga-3 (168).

On a également constaté que l'huile de poisson entraîne une réduction modeste de la tension artérielle à une dose supérieure à 3 g/j, tant chez les hypertendus non traités que chez les hypertendus traités (169).

De plus, le DHA était inversement associé au pouls mesuré au repos. Cela suggère qu'un apport élevé en acides gras oméga-3 peut prévenir le développement de l'hypertension (170).

5.3 Dyslipidémie

Un certain nombre d'études ont montré que l'huile de krill régularise avantageusement les lipides sanguins (171).

L'huile de krill semble être plus efficace dans le traitement de l'hypercholestérolémie que l'huile de poisson, avec une réduction environ trois fois plus élevée du taux de cholestérol total.

Les chercheurs ont découvert qu'une dose quotidienne de 500 mg d'huile de krill peut être efficace à long terme.

Dans une autre étude, l'huile de krill a réduit de façon significative le taux de cholestérol total, le taux de triglycérides et le taux de LDL cholestérol sérique, tout en augmentant légèrement le taux de HDL cholestérol (172).

Une étude animale a également révélé que l'huile de krill était plus efficace pour réduire les niveaux de triglycérides du foie et de cholestérol que l'huile de poisson (173).

L'efficacité de l'huile de krill dans l'hyperlipidémie a été établie lors d'un essai clinique mené auprès de 120 hommes et femmes adultes, âge moyen de 51 ans, atteints d'hyperlipidémie, taux de cholestérol sanguin compris entre 194 et 348 mg/dl (174).

L'huile de krill a été administrée par voie orale à 30 personnes en :

Groupe A : 2 ou 3 g d'huile de krill/jour

Groupe B : 1 ou 1,5 g d'huile de krill/jour

Groupe C : 3 g d'huile de poisson/jour

Groupe D : administration d'un placebo

Tous les individus ont consommé leurs suppléments pendant 12 semaines.

Les principaux paramètres de résultats mesurés comprenaient l'effet de l'huile de krill sur les lipides sanguins, en particulier le cholestérol total, le LDL, le HDL cholestérol et les triglycérides.

Résultats après 12 semaines :

	Cholestérol Total	LDL	HDL	Triglycérides
Groupe A (3 g d'huile de krill)	-18 %	-39 %	+59 %	-28 %
Groupe A (2 g d'huile de Krill)	-18 %	-37 %	+55 %	-28 %
Groupe B (1,5 g d'huile de krill)	-14 %	-36 %	+43 %	-12%
Groupe B (1 g d'huile de krill)	-13 %	-32 %	+44 %	-11 %
Groupe C (3 g d'huile de poisson)	-6 %	-5 %	+4 %	- 3%
Groupe placebo	+9 %	+13 %	+4 %	- 10%

Tableau 11 : Résultat de l'essai clinique : supplémentation en oméga-3 durant 12 semaines

Les taux de glucose sanguin ont été significativement réduits dans le groupe supplémenté en huile de krill, les triglycérides et les taux de LDL ont été réduits plus efficacement dans les groupes d'huile de krill que dans le groupe d'huile de poisson.

5.4 Obésité

Certains acides gras, y compris les acides gras oméga-3 et oméga-6, ont un impact sur les fonctions régulatrices du cerveau.

En bref, les acides gras oméga-6 favorisent l'obésité et les acides gras oméga-3 luttent contre elle.

La différence réside dans le fait que l'acide gras oméga-6, l'acide arachidonique, peut être converti en molécules de signalisation lipidique appelées endocannabinoïdes.

Le système endocannabinoïde répond aux cannabinoïdes endogènes, les EC et aux récepteurs auxquels ils peuvent se lier et s'activer.

Il porte le nom de la plante médicinale cannabis qui est un puissant activateur de ce système.

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation complexe qui affecte de nombreuses fonctions de l'organisme.

Il est activé :

Pour se détendre : réduction de la douleur et de la température corporelle.

Pour se reposer : réduction de l'activité physique.

Pour s'habituer : modifie la capacité de mémorisation, augmente la dépendance.

Pour protéger : réduction de l'activité neuronale.

Pour manger : Augmentation de l'alimentation, augmentation des dépôts de graisse et renforcement du système de récompense.

L'obésité et ses conséquences sur la santé sont associées à un système de signalisation endocannabinoïde dysfonctionnel qui est activé de façon chronique.

Les endocannabinoïdes aident à se détendre et à se calmer après le stress et la peur.

Mais si ce système est activé de façon chronique, il influencera notre comportement et dérèglera le repos, l'alimentation et la prise de poids.

L'augmentation de l'apport en acides gras d'oméga-3 influence positivement le ratio oméga-6 / oméga-3 dans le sang et les organes.

De cette façon, moins d'acide arachidonique incorporé dans les phospholipides peut entraîner une diminution de la conversion de celui-ci en endocannabinoïdes.

Ainsi, les acides gras alimentaires peuvent être un moyen de modifier la composition en acides gras de l'organisme et, par conséquent, les niveaux d'endocannabinoïdes,

affectant en fin de compte les événements de signalisation membranaire et conduisant à une modification du métabolisme énergétique (apport alimentaire et transformation de l'énergie).

5.4.1 L'huile de krill réduit les endocannabinoïdes plasmatiques

Les chercheurs ont découvert que l'ajout d'huile de krill à l'alimentation des souris obèses, induite par une alimentation riche en matières grasses, améliorerait et réduisait les niveaux d'endocannabinoïdes (175).

Dans une étude chez l'homme, 2 g d'huile de krill ont été administrés pendant quatre semaines et les taux sanguins d'endocannabinoïdes ont été mesurés.

Les résultats ont confirmé les données décrivant des niveaux accrus d'endocannabinoïdes chez les personnes en surpoids et obèses par rapport aux sujets de poids normal (176).

L'huile de krill, mais pas l'huile d'olive ou une autre, a été capable de diminuer significativement un endocannabinoïde appelé 2-AG chez les sujets obèses en corrélation avec une diminution du rapport oméga-6/oméga-3 des phospholipides plasmatiques.

Pour la première fois chez l'homme, ces données montrent que des doses relativement faibles d'acides gras oméga-3 comme l'huile de krill peuvent diminuer significativement les niveaux plasmatiques de 2-AG chez les sujets obèses et semblent être une approche prometteuse pour contrer les niveaux élevés d'endocannabinoïdes.

En modifiant l'équilibre entre les acides gras oméga-6 et oméga-3 et en réduisant la disponibilité des précurseurs d'endocannabinoïdes, l'huile de krill peut réduire l'activité du système endocannabinoïde suractivé dans l'obésité.

5.4.2 L'huile de krill active le métabolisme bruleur de graisses

Les acides gras oméga-3 contenus dans l'huile de krill ont la capacité d'agir comme régulateurs de l'expression des gènes en affectant l'activité des facteurs de transcription.

Des recherches portant sur l'effet de l'huile de poisson et de l'huile de krill au niveau de l'expression génique et des voies métaboliques dans le foie de souris. Ils ont révélé que l'huile de krill augmentait significativement ce niveau d'expression génique et ces voies métaboliques par rapport à l'huile de poisson (177).

Les chercheurs ont découvert que l'huile de krill avait un plus grand effet sur l'expression des gènes que l'huile de poisson.

L'huile de krill a augmenté l'expression des gènes dans 4 892 gènes, alors que les oméga-3 de l'huile de poisson n'ont augmenté l'expression des gènes que dans 192 gènes.

En fait, 52 voies métaboliques ont été modifiées de façon significative par l'huile de krill, dont seulement quatre ont été modifiées par l'huile de poisson, et ces quatre voies ont également été affectées par l'huile de krill.

Les chercheurs ont déclaré que l'huile de krill était plus bioactive que l'huile de poisson en termes d'expression génique dans le foie.

Les souris nourries avec de l'huile de krill ont démontré un effet clair et bénéfique de l'huile de krill sur le métabolisme énergétique hépatique d'une manière opposée à la dérégulation métabolique observée avec l'obésité, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

En particulier, la supplémentation alimentaire avec de l'huile de krill a amélioré l'expression des gènes, ce qui suggère une amélioration du métabolisme du glucose, des acides gras, des lipides et du cholestérol et une augmentation de la production d'énergie par les mitochondries.

Étonnamment, ces effets n'ont pas été détectés chez les souris recevant un régime alimentaire contenant une quantité égale d'acides gras oméga-3 provenant de l'huile de poisson.

5.5 Diabète de type 2

Les souris riches en gras ont montré une augmentation significative de la glycémie (12 %) et des taux d'insuline (67 %) par rapport aux animaux témoins.

L'indice HOMA est un paramètre de résistance à l'insuline qui est significativement élevé chez les souris à haute teneur en gras.

Les animaux supplémentés à l'huile de krill ont réduit de façon significative la résistance à l'insuline par rapport aux souris supplémentées à l'huile de poisson.

Il est intéressant de noter que les souris supplémentées en huile de krill présentaient également des taux d'adiponectine plasmatique significativement élevés (+17%) par rapport aux animaux à haute teneur en gras (171).

Les personnes obèses ont de faibles niveaux d'adiponectine, qui est une hormone régulatrice du métabolisme des lipides et du glucose.

Cette étude montre que les souris nourries avec de l'huile de krill avaient des niveaux significativement plus faibles d'insuline plasmatique, une meilleure sensibilité à l'insuline et un niveau plus élevé d'adiponectine plasmatique par rapport aux souris nourries uniquement avec une alimentation riche en matières grasses.

Elles présentaient également des niveaux significativement réduits de graisse hépatique totale, c'est à dire des niveaux inférieurs de triglycérides hépatiques et de cholestérol.

Ces effets cardioprotecteurs potentiellement bénéfiques étaient semblables ou supérieurs à ceux obtenus avec un supplément d'huile de poisson contenant un niveau comparable d'acides gras oméga-3.

Les oméga-3 marins aident à combattre le diabète de bien de façons :

- Diminution des lipides plasmatiques, les LDL-cholestérol et les triglycérides

- Augmentation des HDL-cholestérol
- Réduction des taux d'insuline plasmatiques
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline
- Diminution de l'inflammation (CRP, TNF- α)
- Diminution de la pression artérielle
- Augmentation du débit sanguin
- Diminution de l'agrégation plaquettaire
- Protection des yeux

Le diabète de type 2 accélère l'athérosclérose et augmente le risque de maladie cardiaque et de mort subite du cœur. 85 % des patients atteints de diabète de type 2 meurent d'une maladie cardiaque.

Les acides gras oméga-3 ont démontré des effets cardioprotecteurs importants, y compris l'hypertension, par de multiples mécanismes.

Des chercheurs australiens ont montré de nombreuses preuves à l'appui des effets bénéfiques des acides gras oméga-3 dans l'amélioration des facteurs de risque cardio-métabolique, y compris les lipides plasmatiques, l'hypertension, la résistance à l'insuline, le diabète et l'obésité (169).

L'huile de krill peut être un ajout précieux au régime alimentaire des diabétiques et peut aider à diminuer la dose requise d'insuline à administrer chez les diabétiques.

5.6 L'inflammation chronique silencieuse

Les acides gras oméga-3 sont actifs et sains dans de nombreuses conditions et peuvent influencer de nombreuses maladies.

La raison de cette large gamme d'impact est que de nombreuses maladies sont liées à un processus appelé inflammation chronique silencieuse.

Normalement, l'inflammation aide à activer toutes les forces pour combattre une attaque aiguë dans le corps.

Une inflammation aiguë est déclenchée lorsque les hormones pro-inflammatoires, cytokines et prostaglandines, envoient des signaux aux globules blancs pour éliminer les intrus, les antigènes, les tissus endommagés et les zones infectées du corps.

Le processus inflammatoire neutralisera et éliminera les antigènes et commencera le processus de guérison.

Habituellement, l'inflammation ne fonctionne efficacement que dans un état aigu, elle est bien adaptée et réduite en fonction des besoins spécifiques.

Cependant, il arrive parfois que la réponse inflammatoire ne s'arrête pas lorsque le danger est écarté et on dit que l'inflammation devient chronique.

Le stress, le tabagisme, l'obésité et l'hyperglycémie, mais aussi les bactéries, les virus et les parasites peuvent tous y contribuer, alors que certaines personnes sont génétiquement prédisposées à l'inflammation chronique.

L'alimentation, l'exposition à des toxines, des germes, des polluants et des substances inhalées peuvent influencer davantage une personne à développer un système immunitaire trop actif.

Maladies liées à une inflammation chronique silencieuse :

- Athérosclérose
- Pathologies cardiaques
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Obésité
- Allergies
- Asthme
- Alzheimer
- Parkinson
- Arthrite rhumatoïde
- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Colite ulcéreuse
- Cancer
- Psoriasis
- Etc.

Les aliments spécifiques contenant des acides gras oméga-6 favorisent l'inflammation.

Les acides gras oméga-6 sont convertis dans notre corps en molécules pro-inflammatoires plus nombreuses que les acides gras oméga-3.

Indépendamment du régime alimentaire, une réponse inflammatoire peut également être favorisée par une surcharge pondérale.

Les cellules graisseuses produisent des facteurs immunomodulateurs, des cytokines, qui peuvent entraîner une réponse inflammatoire dans l'organisme.

De plus, l'âge est lié à l'augmentation des signes systématiques d'inflammation et l'insomnie peut aggraver une réponse inflammatoire.

Un sommeil suffisant est important pour que le système immunitaire se régule et ralentisse la sécrétion de cytokines.

5.6.1 Arthrose

Nos articulations se dégradent avec l'âge, ce qui conduit à l'arthrose.

De l'autre côté, l'inflammation peut attaquer toutes les articulations de notre corps et causer la polyarthrite rhumatoïde.

En Allemagne, environ 8,5 millions de personnes souffrent de maladies rhumatismales.

L'huile de krill semble inhiber l'inflammation associée à l'arthrite, peut atténuer certains symptômes de l'arthrite et pourrait inhiber le développement de l'arthrite, car les acides gras oméga-3 réduisent l'inflammation.

Dans une étude animale, la supplémentation en huile de krill a inhibé de façon significative le développement de l'arthrite (178).

Les chercheurs ont découvert que l'huile de krill réduisait considérablement l'érosion du cartilage, l'épaississement de la membrane synoviale et s'est révélée plus efficace que l'huile de poisson.

En fait, on a découvert que l'huile de krill réduit la gravité de l'arthrite d'environ 50 %.

Dans une étude chez l'homme, l'huile de krill s'est révélée bénéfique dans la lutte contre l'inflammation chronique et les symptômes arthritiques (179).

L'essai clinique a été mené auprès de 90 patients, hommes et femmes, atteints de maladies cardiovasculaires et/ou de polyarthrite rhumatoïde et/ou d'arthrose.

Ils ont reçu 300 mg d'huile de krill par jour pendant 30 jours.

Déjà, après plusieurs jours de traitement, l'huile de krill a réduit la CRP de 19,3% par rapport à une augmentation de 15,7% dans le groupe de contrôle.

Après 14 jours de supplémentation en huile de krill, les niveaux de CRP ont encore diminué de 29,7% au total, alors que dans le groupe placebo, les niveaux de CRP ont encore augmenté.

Le traitement à l'huile de krill a réduit significativement la douleur (-28,9%), la raideur (-20,3%) et la déficience fonctionnelle (-22,8%), par rapport au placebo déjà après sept jours de traitement.

Par conséquent, toute réduction de la CRP par l'huile de krill pourrait être bénéfique dans le traitement et la prévention des maladies inflammatoires.

5.6.2 Allergies

Des études ont montré que les acides gras oméga-3 sont également bénéfiques pour les personnes souffrant d'allergies, probablement parce qu'ils sont associés à une inflammation chronique (180).

Il semble que les acides gras oméga-3 peuvent réduire l'inflammation aiguë et chronique et rééquilibrer la réponse immunitaire.

Plus précisément, la suraccumulation de facteurs immunitaires, appelés éosinophiles, a été liée au développement de troubles allergiques.

Dans des études animales, il a été démontré que l'administration d'acides gras oméga-3 diminue leurs réponses hyper immunes et hyper allergiques.

5.6.3 Asthme

L'asthme est un problème majeur de santé publique que la médecine tente de contrôler en traitant l'inflammation bronchique.

La plupart des asthmatiques souffrent de formes légères de la maladie et les interventions non pharmacologiques sont donc intéressantes.

Le potentiel anti-inflammatoire des acides gras oméga-3 les rend également intéressants pour le traitement de l'inflammation bronchique.

Il a été démontré qu'une supplémentation alimentaire en acides gras oméga-3 est capable de réduire l'inflammation bronchique chez les personnes souffrant d'allergies à la poussière domestique (181).

Dans une étude de 5 semaines, 23 asthmatiques allergiques aux acariens ont reçu des acides gras oméga-3 à la dose de 0,69 g/jour ou placebo.

Après 3 semaines, les asthmatiques ont été mis à l'épreuve avec une faible dose quotidienne d'allergène d'acarien pour les 2 semaines restantes.

Les résultats de l'étude suggèrent qu'une supplémentation alimentaire en acides gras oméga-3 est capable de diminuer l'inflammation bronchique même après une exposition à l'allergène (182).

5.6.4 Cancer

L'inflammation dans le microenvironnement tumoral est maintenant reconnue comme l'un des facteurs de risque de cancer.

Les métabolites endogènes produits à partir des lipides peuvent agir comme médiateurs et jouer un rôle central dans l'inflammation et l'homéostasie tissulaire.

Réduire l'inflammation et le risque global de développer un cancer en augmentant la consommation d'acides gras oméga-3 marins et en réduisant la consommation d'acides gras oméga-6 pro-inflammatoires peut contribuer à la prévention et au traitement du cancer.

Et il est prouvé que les acides gras oméga-3 jouent un rôle émergent dans le traitement du cancer, par exemple pour le cancer du sein, les métastases du côlon, le cancer du foie et les tumeurs malignes généralisées (183).

L'huile de krill semble posséder certaines propriétés anticancéreuses.

Une étude portant sur l'exposition de cellules cancéreuses humaines à différentes concentrations d'huile de krill pendant 48 heures a révélé que la croissance des cellules cancéreuses était inhibée en fonction de la dose, c.-à-d. que plus la dose est élevée, plus l'inhibition est importante.

Il a également été démontré que l'huile de krill inhibe les cellules cancéreuses en fonction du temps, l'inhibition étant plus prononcée 72 heures et 120 heures après le traitement (172).

5.6.5 Inflammation intestinale

L'huile de krill semble avoir un effet protecteur potentiel contre la colite, une inflammation du côlon, et peut être bénéfique dans son traitement (184).

Pour évaluer les effets de l'huile de krill sur l'inflammation et le stress oxydatif, des rats ont été utilisés et supplémentés au Dextran Sodium Sulfate ou DSS, qui va induire une inflammation intestinale et provoquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou MICI.

Les rats mâles ont été nourris avec ou sans huile de krill pendant quatre semaines et la colite aiguë a été induite par 5% de DSS dans l'eau potable au cours de la dernière semaine.

L'huile de krill a démontré son potentiel de protection contre les MICI en préservant la longueur du côlon et en réduisant les marqueurs du stress oxydatif.

L'huile de krill peut être bénéfique dans le traitement de la colite en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes.

Partie n°3 : Observation, Méthodologie et Sélection

Pour répondre à cette problématique, il est important de s'intéresser premièrement à la consommation des français en produits aquatiques. L'être humain peut se supplémenter en oméga-3 de manière naturelle à travers son alimentation. Toutefois, deux dangers majeurs, sur le long terme, apparaissent : la pollution des mers et la notion d'enrichissement des animaux d'élevages et de l'aquaculture.

La micronutrition apparaît comme la solution pour une supplémentation efficace en oméga-3, mais là encore il faut faire attention aux nombreux produits qui existent sur le marchés. Les variations sont énormes en termes de qualité, de pureté et d'efficacité des produits proposés.

1. Consommation et danger

1.1 Consommation de poisson des français en 2017

La population française en 2018 est de 67,2 millions, elle était de 66,95 millions d'habitants en 2017. Ce nombre ne cesse d'augmenter d'années en années.

La consommation des produits aquatiques, c'est à dire les produits issues de la pêche et l'aquaculture, des français en 2017 est de 34 Kg en moyenne par habitant / par an.

	Population (en milliers d'habitants)	Poissons (Kg/hab/an)	Coquillages, Crustacés et Céphalopodes (Kg/hab/an)	Tous produits aquatiques (Kg/hab/an)
1999	60 123	20,1	9,9	30,0
2000	60 508	21,1	9,8	30,9
2001	60 941	23,6	10,1	33,7
2002	61 385	24,4	10,0	34,4
2003	61 824	23,6	10,6	34,2
2004	62 251	24,4	11,3	35,7
2005	62 731	24,0	11,3	35,4
2006	63 186	24,3	11,5	35,7
2007	63 601	23,2	10,8	34,0
2008	63 962	22,6	11,4	34,0
2009	64 305	23,2	11,6	34,8
2010	64 613	24,0	11,6	35,6
2011	64 933	24,8	11,7	36,5
2012	65 241	22,9	10,4	33,3
2013	65 562	24,1	10,1	34,2
2014	66 130	24,2	9,8	34,0

2015	66 421	23,7	10,6	34,3
2016	66 695	23,6	10,0	33,6

Tableau 12 : Consommation par habitants de produits aquatiques
(185)

C'est l'augmentation du prix du poisson qui a permis entre 2013 et 2015 de maintenir le chiffre d'affaire des années précédentes. Cette augmentation de prix connaît une hausse de 1,9 % par rapport à l'année précédente. Depuis 2010, les volumes achetés de produits aquatiques ont régressé de 10,5 %, tandis que leur valeur s'est accrue de 5,9%. Ces hausses de prix induisent une baisse des volumes de poissons achetés mais conserve une hausse de ces achats en valeur (cf. Figure12). (185)



Figure 12 : Évolution des achats français des produits aquatiques en quantité et en valeur

Depuis 1999, la consommation de poissons d'aquacultures et de pêche ne fait qu'augmenter (186). Les français prennent conscience que ces sources sont bénéfiques pour la santé notamment par l'apport d'oméga-3. Cependant de nombreux rapport existent sur la qualité et la pollution des poissons pêchés, ainsi que les problèmes d'enrichissement de l'aquaculture. Existe-t-il un lien avec la santé humaine ?

1.2 Pollution : les océans agonisent

De nombreuses sources de pollutions contaminent les océans, des plus visibles comme les plastiques aux plus imperceptibles : métaux lourds, nitrates, hydrocarbures, déchets nucléaires, ...

Aujourd'hui énormément de personnes se demandent si il est toujours bon pour la santé de consommer du poisson. Des études scientifiques mettent en évidence une pollution réelle des poissons, au dessus des seuils d'alertes.

D'après l'étude CALIPSO, réalisée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail dans les régions côtières de France, ce sont les plus forts consommateurs des produits de la mer qui absorbent des doses de contaminants supérieures aux seuils de toxicité.

De plus, ce n'est pas l'exposition ponctuelle à un aliment très contaminé qui représente un risque pour la santé, mais l'exposition régulière à des doses faibles et modérées, comme lorsqu'une personne consomme du poisson chaque semaine ou chaque jour.

L'organisme n'élimine que partiellement ces toxines qui, de ce fait, s'accumulent dans le foie, le cerveau, le sang, ... (187)

Les femmes enceintes, par exemple, ont naturellement besoin de se supplémenter dès le début de la grossesse. Il existe des risques notamment dans les poissons que l'on mange. Il en va de même pour les personnes âgées et les immunodéprimées qui sont également concernés face à ces risques.

L'Anses et l'unité 1153 de l'Inserm ont étudiés l'exposition des femmes enceintes face aux cocktails des différentes substances que l'on retrouve dans l'alimentation (188).

Environ 440 contaminants différents ont été retrouvés (additifs alimentaires, polluants environnementaux, résidus de pesticides, mycotoxines, phytoestrogènes, acrylamide, métaux lourds, etc.) dans 212 aliments types consommés tous les jours ou fréquemment.

Les auteurs ont été surpris de constater à quel point certains aliments sont contributeurs en contaminants par rapport aux autres, comme la pomme en raison de sa fréquence de consommation et de son imprégnation de pesticides, ou encore le poisson.

1.2.1 Méthylmercure et maladie de Charcot

Avec le mercure qui contamine l'eau de pluie, l'eau souterraine et l'eau de mer, personne n'est en sécurité. L'eau polluée entraîne la formation de poissons, de viandes et de légumes contenant du mercure. Dans les milieux aquatiques, le mercure inorganique est transformé microbiologiquement en composé organique lipophile « méthylmercure ». Cette transformation rend le mercure plus sujet à la bioamplification dans les chaînes alimentaires. Par conséquent, les populations dont l'apport alimentaire élevé provenant de l'environnement frais ou marin sont les plus exposées au mercure.

Des recherches approfondies sur les habitants du monde entier l'ont déjà établi, les personnes qui consomment régulièrement du poisson ou une espèce particulière de

poisson sont exposées à un risque accru d'empoisonnement au méthylmercure (189).

Récemment, la toxicité médiée par les métaux lourds a été liée à des maladies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'autisme, le lupus, la sclérose latérale amyotrophique, etc.

En France, plus de 800 nouveaux cas de sclérose latérale amyotrophique sont diagnostiqués chaque année. Les causes exactes et les facteurs déclencheurs de cette maladie neurodégénérative restent encore aujourd'hui mal connus. Une récente étude semble établir un lien entre la contamination des produits de la mer par le mercure et la survenue de la maladie (190).

Plus connue sous le nom de la maladie de Charcot, la sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative qui détruit progressivement et de manière irréversible certaines cellules nerveuses, les motoneurons.

Elle se caractérise par un affaiblissement général progressif, puis par une paralysie des muscles commandés par les motoneurons. Elle touche les bras et les jambes ainsi que les muscles respiratoires, la déglutition et la parole.

La maladie se déclare généralement entre 50 et 70 ans, affectant des personnes souvent très actives. Ses causes exactes restent méconnues, avec plusieurs hypothèses scientifiques actuellement à l'étude. Dans 5 à 10 % des cas, la sclérose latérale amyotrophique est familiale, liée à des mutations génétiques. Dans les autres cas, plusieurs facteurs environnementaux, notamment alimentaires, sont évoqués pour expliquer son déclenchement (191).

Cette maladie devient rapidement handicapante et l'espérance de vie des malades est de 3 à 5 ans en moyenne après le diagnostic, même si de rares formes bénignes de la maladie existent et évoluent sur plus de 30 ans. Le décès est généralement dû à la paralysie des muscles respiratoires et à des infections respiratoires causées par les troubles de la déglutition.

Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir cette maladie.

1.3 Recommandations Anses

Suite à ces risques de santé publique et à titre préventif, l'Anses a établi des recommandations sur la consommation des poissons.

Les recommandations pour la population générale :

Il faut consommer deux portions de poissons par semaine , dont un poisson gras (à forte teneur en oméga -3 à longue chaîne) : saumon, sardine, maquereau, hareng, truite fumée.

Il est important de varier les espèces et les lieux d’approvisionnement.

Lors de la consommation de poisson cru, il est nécessaire de vider rapidement le poisson et de le congeler pendant sept jours dans un congélateur domestique avant de le consommer.

La consommation de coquillages est à éviter s’ils ne proviennent pas d’une zone d’élevage autorisée et contrôlée.

Ne consommer de l’anguille qu’à titre exceptionnel.

Pour la pêche de loisir, respecter les recommandations de non-consommation émises dans certaines zones.

Les recommandations pour les populations sensibles :

	Fillettes et adolescentes	Femmes en âge de procréer	Femmes allaitantes	Femmes enceintes et enfants de moins de 36 mois	Personnes sensibles (personnes âgées, immunodéprimés, etc.)
Poissons d’eau douce fortement bio-accumulateur	Limiter à 1 fois tous les 2 mois	Limiter à 1 fois tous les 2 mois	Limiter à 1 fois tous les 2 mois	Limiter à 1 fois tous les 2 mois	Limiter à 1 fois tous les 2 mois
Poissons prédateurs sauvages	Pas de recommandation particulière	Pas de recommandation particulière	A limiter	A limiter	Pas de recommandation particulière
Espadon, marlin, siki, requin et lamproie	Pas de recommandation particulière	Pas de recommandation particulière	A éviter	A éviter	Pas de recommandation particulière
Mesures spécifiques d’hygiène à respecter	Cf recommandation générale	Cf recommandation générale	Cf recommandation générale	Eviter la consommation de poissons crus ou insuffisamment cuits et de poissons fumés Eviter la consommation de coquillages crus ou peu cuits. Eviter la consommation de crustacés décortiqués vendus cuits (cuire soi-même les crustacés)	

Tableau 13 : Recommandations en poissons des populations sensibles. Anses. Février 2016

Ces recommandations ne concernent qu’une partie des problèmes relatifs à la consommation de poissons. En effet, l’enrichissement des poissons issus de l’aquaculture apportent des polluants (pesticides, antibiotiques, etc.) ainsi que trop d’oméga-6 impactant le ratio oméga-6 / oméga-3 de la population.

2. Enrichissement, aquaculture & produits transformés : quels risques ?

La modification de la composition des ingrédients destinés aux animaux et poissons induit de effets mesurables sur l'homme qui les consomme.

En effet, la forte croissance de la population mondiale a induit une hausse de la consommation de poissons par habitant.

Cette hausse de la demande a été couverte par une augmentation accrue de l'aquaculture à partir des années 60.

Cet essor de l'aquaculture a fortement augmenté la demande en aliments et de ce fait en matières premières qui les composent. Limitées par la disponibilité de la ressource, pour obtenir de l'huile de poisson, les captures de pêche non destinées à la consommation humaines sont fortement limitées (25 millions de Tonnes / an).

Pour faire face à la demande, de nouvelles alternatives à base de sources végétales ont remplacés les huiles et farines de poissons.

Le problème est que les poissons ont besoins des AGPI de la série n-3 ou $\omega 3$ présents dans la farine et l'huile de poisson pour synthétiser les EPA et DHA.

Par contre, les poissons ont des capacités très faibles voire inexistantes de synthèse d'EPA et DHA à partir des précurseurs des sources végétales, ces acides gras doivent donc impérativement leur être apportés lors de l'enrichissement (192).

Les produits issus des sources végétales les plus utilisés lors de l'enrichissement sont les huiles de soja, de tournesol, des céréales comme le maïs et le blé, ce qui constitue un apport conséquent en oméga-6.

De plus, les taux protéiques et lipidiques des sources végétales sont faibles en comparaison avec la farine de poisson.

Les lipides contenus dans la farine de poisson, on trouve des AGPI n-3, des phospholipides et du cholestérol. Les produits végétaux sont dépourvus d'EPA et de DHA. Leur teneur en phospholipides est très faible ; seul le tourteau de soja en contient une faible quantité (193).

La composition en acides gras des huiles végétales est très différente de celle des huiles de poisson.

	Acide gras						
	Saturés	Mono-insaturés	LA (n-6)	ALA (n-3)	EPA	DHA	Ratio $\Omega 3 / \Omega 6$
Huile de poisson Anchois	34,6	24,9	1,2	0,8	17,0	8,8	24

Capelan	20,0	61,7	1,7	0,4	4,6	3,0	6,8
Foie de morue	19,4	46,0	1,4	0,6	11,2	12,6	9,0
Menhaden	33,3	24,8	1,3	0,3	12,6	9,1	16,7
Huile de volaille	31,2	43,1	19,5	1,0	/	/	0,1
Huile végétales							
Colza	7,4	62,3	20,2	12,0	/	/	0,6
Maïs	13,3	24,2	58,0	0,7	/	/	0
Lin	9,4	20,2	12,7	53,3	/	/	4,2
Palme	51,6	37,0	9,1	0,6	/	/	0
Soja	15,1	23,2	51,0	6,8	/	/	0,1
Tournesol	10,6	19,5	65,7	/	/	/	0

Tableau 14 : Composition en acides gras d'huiles de poisson, de volaille et d'huiles végétales utilisées en aquaculture
Exprimés en % de acides gras totaux. (192)

Ces apports en sources végétales entraînent des effets sur la composition de la chair ainsi qu'une modification de ses qualités nutritionnelles et organoleptiques.

La santé globale du poisson en est même affectée. Son tractus gastro-intestinal, premier organe exposé aux aliments, est perturbé par les fibres présentes dans les sources protéiques végétales.

Chez les salmonidés par exemple, le soja altère l'intégrité des entérocytes et des muqueuses de l'intestin avec une augmentation de l'inflammation des couches inférieures (194).

De plus, des études poussées sur les mécanismes de défense immunitaire et des transcriptomes du foie et de l'intestin montrent, chez toutes les espèces, des modifications de marqueurs du système immunitaire lorsque la farine de poisson est substituée par des produits végétaux (195).

En termes de qualité et de santé, la substitution par des huiles végétales présente un seul intérêt. Les huiles de poisson contiennent souvent des polluants organiques persistants ou POP, présents dans les populations sauvages exploitées par la pêche. Ces contaminants, apportés par l'aliment, s'accumulent dans la chair des poissons.

La substitution par des huiles végétales, moins contaminées, permet de diminuer la teneur en POP de la chair (196).

De nouvelles alternatives se mettent en place pour modifier cet enrichissement en sources végétales tout en respectant les réserves marines en huile de poisson.

De nombreux essais ont montré que les AGPI oméga-3, utilisés dans l'enrichissement des poissons d'élevages, ont un impact positif sur la valeur nutritionnelle de ces derniers.

Selon la nature des graisses données aux poissons, les quantités d'acides gras oméga-3 varient considérablement dans leur chair d'un facteur 1 à 20. L'objectif est

de fournir aux poissons une alimentation similaire à ce qu'ils consomment naturellement à l'état sauvage (197).

Il est donc possible d'utiliser des produits riches en ALA, par exemple, comme l'huile de colza ou les graines de Lin. À savoir qu'il existe une grande variété de graines de lin, avec des teneurs en matière grasse et en acides gras oméga-3 très différentes.

D'une manière générale, les poissons d'élevage présentent un rapport oméga - 6/oméga-3 moins bon que celui trouvé chez les poissons sauvages (198).

2.1 Consommation de masse et produits industriels

La différence entre les régimes alimentaires d'il y a 60-70 ans et aujourd'hui est très importante. Les régimes d'autrefois, constitués d'aliments frais et cultivés localement, ont laissé la place à des produits pleins de sucre, modifiés industriellement et bourrés d'additifs chimiques. Ces nouvelles habitudes alimentaires ont conduit à l'émergence d'une série de problèmes métaboliques, qui à leur tour, sont responsables de pathologies comme l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiaques et même le cancer.

Consommation de masse :

Entre 1950 et aujourd'hui, l'alimentation des Français, de même que celles des autres pays occidentaux, s'est complètement transformée.

Les français consommaient essentiellement des produits frais et non transformés. La quantité d'aliments qu'ils consommaient dépendait des efforts physiques qu'ils fournissaient. Ils passaient toute la journée à travailler dans les champs ou à chasser. Les calories qu'ils consommaient la veille étaient brûlées lors des efforts physiques qu'ils fournissaient le lendemain. Leur alimentation comportait un nombre important de fruits, de légumes et d'aliments faiblement calorifiques.

Aujourd'hui les hommes privilégient le plaisir. Le goût est devenu le principal critère d'évaluation des aliments. En conséquence, ils consomment d'énormes quantités d'aliments transformés qui sont composés en majorité de sucres, de colorants et autres additifs nocifs. Sauter le petit déjeuner, grignoter et manger des fastfoods à toutes les heures de la journée sont les principales nouvelles habitudes alimentaires. L'homme moderne ingurgite de nombreuses calories, mais en dépense très peu.

En effet, les nouvelles habitudes alimentaires s'inscrivent dans un contexte peu propice au maintien d'une bonne santé. La sédentarité progresse de manière alarmante, 80 % des adultes sont sédentaires et 71 % des adolescents de 15 à 17 ans.

La cause, ce sont les écrans, le temps moyen passé devant ne cesse d'augmenter : 3h05 min pour les enfants et 4h50 min pour les adultes (199).

Les nouvelles habitudes alimentaires affectent le bien-être mental et physique. Un régime alimentaire inadapté peut nuire au système immunitaire, à la santé osseuse et aux performances sportives, entre à biend'autres fonctions. La malbouffe peut avoir un effet dépressif sur la cognition, la capacité à résoudre des problèmes, la mémoire, la vigilance, le sommeil et le traitement de l'information.

2.2 Un nouveau marqueur de risque : l'index d'Oméga-3

Ces nouvelle habitudes alimentaire entrainent un déséquilibre général sur la santé des populations. Ce déséquilibre, commun à un grand nombre de pays industrialisés, se traduit par un ratio oméga-6 / oméga-3 perturbé.

Comme expliqué précédemment, l'index en oméga-3 érythrocytaire est apparu comme un nouveau marqueur de risque cardiovasculaire.

Une étude mondiale menée en 2016 présente dans ses résultats un constat sans appel (200).

Elle montre que la majorité des pays industrialisés présentent un index en oméga-3 très inférieur aux recommandations de santé.

La zone de protection reconnue de cet index est située entre 8 et 12 % alors que les populations étudiées, notamment en Europe, présentent un index moyen entre 4 et 6 %.

Les chiffres parlent d'eux mêmes, la santé cardiaque en Europe va mal.

Le nombre de victimes d'un arrêt cardiaque soudain est alarmant (201):

- 50 000 décès / an en France
- 350 000 décès / an en Europe

Ces chiffres dramatiques représentent, en moyenne, plus de 150 morts par jour.

En comparaison les accidents de la route sont responsables de 15 morts par jour.

Une autre étude démontre que le simple fait de doubler son index d'oméga-3 sanguin diminue de 90 % le risque d'arrêt cardiaque soudain (202).

Selon Harris, la carence en oméga-3 représente un nouveau facteur de risque cardiovasculaire (41).

Mais ce n'est pas tout, il semblerait qu'un déficit en oméga-3 serait également associé à l'apparition de nombreuses maladies modernes, ayant probablement toutes une origine commune : l'ICS.

Cette ICS conditionnerait l'organisme à développer des pathologies inflammatoires aussi variées que l'asthme, l'arthrose, cancers, dépression, DMLA, allergies, dermatoses, obésité, vieillissement avancé, ... (200)

Les oméga-3 ne sont certes pas la cause unique de ces nombreuses maladies, mais il est de plus en plus évident qu'ils jouent un rôle central.

Aujourd'hui, il semble donc nécessaire de corriger cet index en oméga-3 par une augmentation des apports afin de bénéficier d'une protection optimale.

Ce n'est que depuis une dizaine d'années, que l'on constate une légère modification du comportement de certains Français vers une alimentation saine et équilibrée ; soucieux de plus en plus de leur santé.

La grande majorité des habitudes alimentaires actuelles des français ne permettent pas d'obtenir un index d'oméga-3 optimal.

C'est pour prendre en charge ces dysfonctionnements, remettre les défenses de notre organisme à niveau, et optimiser les chances de vivre mieux et plus longtemps qu'est née la micronutrition.

3. Qu'elle est la meilleure supplémentation ?

Face à ces constats sur l'alimentation des Français et la qualité des sources disponibles en oméga-3, il est difficile d'établir un index en oméga-3 optimal.

Des solutions existent à travers la micronutrition, ce sont les compléments alimentaires. Il est nécessaire d'être vigilant, de nombreux compléments alimentaires sont présents avec des qualités, puretés et efficacités très différentes.

3.1 L'apparition de la micronutrition

Cette discipline médicale trouve ses fondements dans les recherches effectuées sur les liens entre l'alimentation, la santé et la prévention. La micronutrition est particulièrement adaptée pour prendre en charge les problématiques qui affectent la qualité de vie, le bien-être, les perturbations quotidiennes, mais aussi la prévention et l'accompagnement des maladies modernes.

La micronutrition permet d'apporter des nutriments, dits « micronutriments », pas suffisamment présents dans l'alimentation moderne des Français.

Ces micronutriments n'ont besoin d'être apportés qu'en petites quantités, en milligrammes voir microgrammes, mais sont très importants.

Certains sont synthétisés par le corps avec travers une alimentation adéquate et d'autres sont « essentiels », ils ne peuvent pas être synthétisé par le corps humain et doivent obligatoirement être apportés de façons exogènes.

Parmi les micronutriments on retrouve de nombreuses molécules (203) :

- Les vitamines (A, B, C, D, E,...) dont certaines ont un effet antioxydant comme la vit. E, ou de stimuler le système immunitaire comme la vit. D.

- Les acides aminés, composants majeurs de nombreux neurotransmetteurs, comme la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et des hormones comme la mélatonine.
- Les probiotiques, bactéries commensales de l'intestin et de la peau.
- Les oligoéléments avec le fer qui participe à la constitution de l'hémoglobine, la magnésium qui possède un impact sur la fatigue passagère, etc.
- Les polyphénols comme les isoflavones, les tanins ou encore les anthocyanes qui permettent de lutter contre l'oxydation cellulaire.
- Pour terminer avec les acides gras essentiels avec les oméga-6 et surtout les oméga-3 qui sont le sujet principal de cette étude.

3.2 Les compléments alimentaires en Oméga-3

La grande majorité des compléments alimentaires à base d'oméga-3 sont fabriqués à partir de sources marines riches en EPA et DHA.

Ces compléments apportent une source en oméga-3 relativement concentrée et dénuée de graisses.

Les compléments en oméga-3 sont issus d'huile de poisson pour la plupart et présents sous forme de capsule molle à prendre par voie orale. L'huile de poisson subit un « nettoyage », une purification pour la débarrasser de ses polluants (méthylmercure, cadmium, PCB, etc.). Cette purification est-elle réellement efficace pour éliminer totalement les métaux lourds ?

Dans l'huile de poisson, les acides gras sont portés par les triglycérides, après transformation industrielle ils sont majoritairement associés aux éthyles esters.

Des études scientifiques montrent que l'absorption des acides gras d'oméga-3 sous forme d'éthyle esters est presque deux fois moins efficace que l'absorption des oméga-3 sous forme de triglycérides (204).

Des procédés très coûteux permettent de reconvertir les acides gras sous formes de triglycérides synthétiques.

Pour obtenir une meilleure absorption de ces oméga-3 associés aux triglycérides, il faut les prendre lors d'un repas riche en graisse. En effet, les triglycérides sont non miscibles dans l'eau et les fluides du bol gastrique ce qui limite leur absorption.

De plus, les industriels sont obligés de rajouter des conservateurs et antioxydants tels que des tocophérols pour garder en état ces oméga-3 de poissons et éviter toute oxydation.

Cependant la dose n'est jamais précisée sur les boîtes ce qui rend impossible de connaître la durée d'efficacité de ces antioxydants. L'oxydation des oméga-3 de poisson est un problème important, des études montrent que ces taux d'oxydation dépassent les limites autorisées par les autorités de santé et que les teneurs en oméga-3 présentes sont largement inférieures à celles indiquées sur les étiquettes des produits (205).

Aujourd'hui des compléments alimentaires à base d'huile de krill sont de plus en plus présents sur le marché.

Cette crevette d'antarctique, Euphausia Superba, est très riche en oméga-3 EPA et DHA, ces derniers sont associés sous forme de phospholipides mais pas seulement.

Quelle huile marine apporte le plus de bénéfice thérapeutique pour le patient ?

Contrairement aux compléments alimentaires à base d'oméga-3 de poisson, liés à des triglycérides ou des éthyles esters, l'huile de krill contient en grande quantité d'oméga-3 associés aux phospholipides. La forme moléculaire des acides gras oméga-3 (éthyle ester, TG ou PL) joue un rôle majeur sur leur effet biologique ainsi que leur distribution dans le corps.

Nous avons vu dans la 2^{ème} partie de cette étude, l'huile de krill dans son intégralité, sa composition, ses propriétés nutritionnelles, ses indications en terme de prévention et de bienfaits sur la santé humaine.

3.3 Caractéristiques : Poisson vs Krill

L'étude VITAL, une récente étude exposée au dernier congrès de cardiologie de l'American Heart Association, explique que les oméga-3 classiques de poisson ne protègent pas du risque cardiovasculaire et du cancer(206).

Un essai randomisé, contre placebo, a été mis en place dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et du cancer chez les hommes âgés de 50 ans ou plus et les femmes âgées de 55 ans ou plus aux Etats-Unis.

Cette essai comprenait un vaste échantillon de la population générale, 27 871 personnes, avec une grande diversité raciale (5106 personnes noires), ethnique et géographique. La durée de l'essai a été de 5,3 ans et les doses administrées (1 g/jour) étaient recommandées par l'American Heart Association pour la cardio-protection

En conclusion, la supplémentation en acides gras oméga-3 de poissons n'a pas entraîné une incidence plus faible que le placebo dans les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire) et dans les cancers invasifs de tout type.

- Les phospholipides et les triglycérides

Principales différences entre les Oméga-3 triglycérides et les Oméga-3 phospholipides

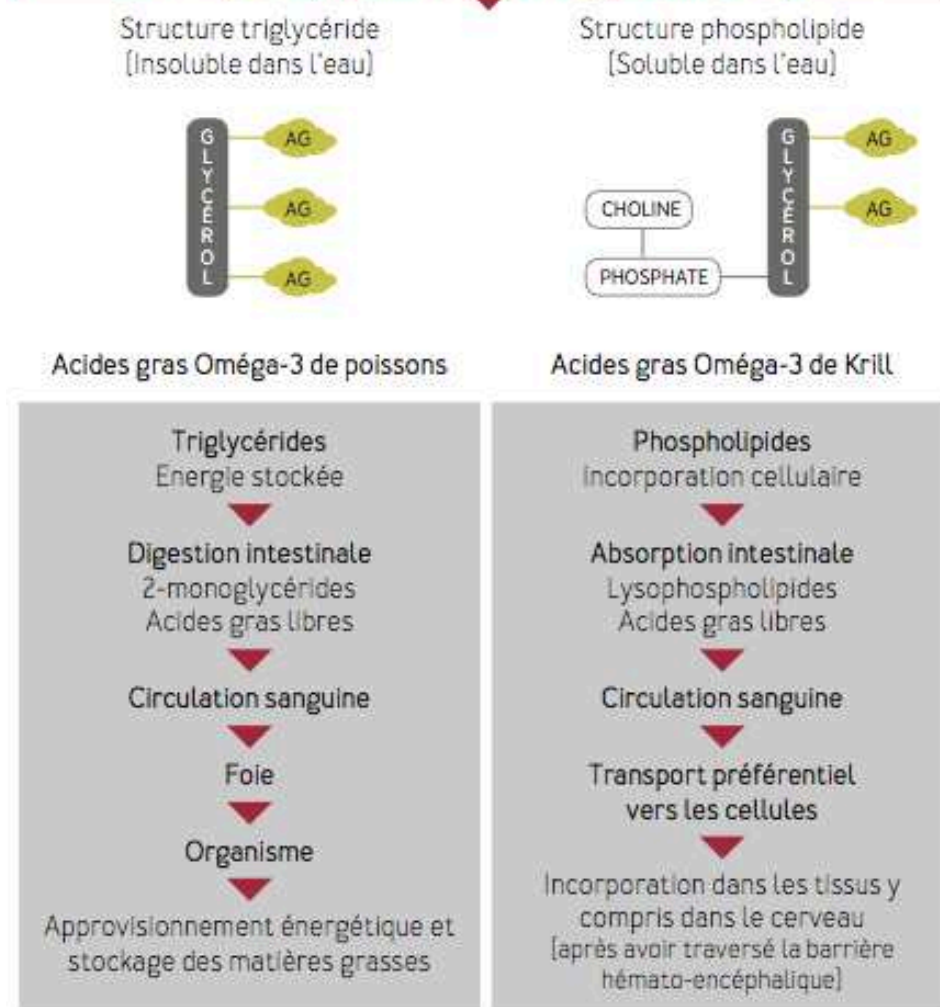


Figure 13 : Transport et stockage des triglycérides et phospholipides

Les triglycérides ne se mélangent pas dans l'eau et les fluides gastriques. Il y a alors création de deux phases non miscibles dans l'estomac, les graisses flottent à la surface de l'estomac. L'apparition des deux phases non miscibles provoquent chez les gens des relents et des odeurs de poissons plus un arrière goût désagréable. Les oméga-3 associés aux triglycérides, pour être absorbés, doivent être homogénéisés dans de l'eau par un émulsionneur ou lors d'un repas riche en graisse.

Lors du transport les triglycérides sont stockés et transportés dans les chylomicrons et autres lipoprotéines. Les triglycérides seront majoritairement stockés dans les graisses dans les cellules graisseuses ou brûlés sous forme d'énergie.

Les phospholipides sont les composants essentiels des membranes cellulaires du corps humain dans son intégralité. Ils forment naturellement des micelles et des liposomes, ce qui permet de solubiliser des éléments non miscibles dans de l'eau. Les phospholipides se mélangent directement dans l'eau et les fluides gastriques, forment un mélange homogène et stable.

De ce fait, grâce au mélange homogène il n'y a pas de relents et d'odeurs de poisson ni d'arrière goût de poisson dans la bouche.

Les phospholipides sont transportés dans la membrane des chylomicrons et autres lipoprotéines. Ils sont reconnus et utilisés par les cellules de l'organisme comme élément constitutif des membranes et pour la production d'eicosanoïdes (régulation hormonales).

De nombreuses études ont montré que les acides gras oméga-3 sous forme de phospholipides montrent une accumulation tissulaire accrue par rapport à la forme triglycéride :

- dans le cœur
- dans les yeux
- dans la lymphe
- dans le cerveau
- dans le foie et les reins
- dans les glandes surrénales
- dans le thymus

Ces phospholipides, qui forment naturellement un liposome, vecteur d'absorption et de biodisponibilité, possèdent des avantages majeurs face aux triglycérides :

- ➔ Plus biodisponible que l'huile de poisson
- ➔ Pas de relent / Pas d'odeur
- ➔ Excellente digestion

- Les EPA & DHA

D'après l'étude de Maki 2009, vu précédemment dans la 2^{ème} partie de cette étude, la biodisponibilité des oméga-3 EPA et DHA de l'huile de krill est meilleure que celle des oméga-3 d'huile de poisson car les phospholipides améliorent la biodisponibilité des lipides ce qui facilite l'absorption d'EPA et DHA par rapport à ceux associés aux triglycérides.

Dans une autre étude chez le rat de Di Marzo et al., il a été démontré que le taux de DHA dans le cerveau augmentait significativement, 2 fois plus important, après l'administration d'huile de krill mais pas après administration d'huile de poisson, comparé à des animaux témoins.

Batetta et al., dans une étude sur les rats obèses, ont comparé les effets des acides gras oméga-3 donnés sous forme d'huile de poisson (triglycérides) avec l'huile de krill (phospholipides). Les taux de lipides dans le cœur et le foie étaient significativement plus bas chez les rats traités à l'huile de Krill que chez ceux ayant reçu de l'huile de poisson. Ils suggèrent que cette différence pourrait être reliée aux différences d'incorporation des acides gras oméga-3 dans les membranes et par conséquent à une réduction des médiateurs de l'inflammation.

Lemaitre-Delaunay et al ., ont conclu que le métabolisme du DHA diffère lorsque celui-ci est ingéré sous forme de triglycéride ou sous forme de phosphatidylcholine, à la fois en terme de biodisponibilité du DHA dans le plasma et d'accumulation dans les tissus cibles.

Les oméga-3 EPA et DHA liés à des phospholipides sont distribués différemment dans le corps comparés à d'autres formes moléculaires d'oméga -3, ce qui confère une supériorité de l'huile de krill par rapport aux huiles de poisson classiques en terme d'absorption, de distribution notamment au niveau du cerveau et d'incorporation dans les membranes.

Récemment, l'étude REDUCE-IT a fait grand bruit au dernier congrès de cardiologie aux Etats-Unis.

En effet, une étude multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a été menée auprès de patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou atteints de diabète ou d'autres facteurs de risque(207).

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir 2 g d'icosapent éthyle deux fois par jour (dose quotidienne totale, 4 g) ou un placebo.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite des décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC non fatal, de revascularisation coronaire ou d'angor instable.

L'EPA issu des poissons gras a un effet hypotriglycéridémiant connu.

L'icosapent éthyle est un ester éthylique de l'acide eicosapentaénoïque ou E-EPA, il permet d'abaisser les concentrations des triglycérides des patients.

En terme de résultats, pour les patients présentant des taux élevés de triglycérides malgré l'utilisation de statines, le risque d'accidents ischémiques, y compris de décès d'origine cardiovasculaire, était significativement plus faible chez ceux qui avaient reçu 2 g d'éthyle icosapent deux fois par jour que chez ceux qui avaient reçu le placebo.

Attention, des effets indésirables graves ont été relevés lors de cette étude. Un pourcentage plus élevé de patients sous icosapent éthyle par rapport au groupe placebo ont été hospitalisés pour fibrillation auriculaire ou pour fistules (3,1% vs 2,1%). Des saignements graves sont également survenus chez 2,7 % des patients du groupe icosapent éthyle et contre 2,1 % des patients du groupe placebo.

- L'astaxanthine

L'astaxanthine, présente dans l'huile de krill et non dans les oméga-3 de poisson, est un antioxydant très puissant aux propriétés anti-inflammatoires. En effet, son effet anti-âge s'applique sur les pathologies du cœur, du foie, des yeux, des articulations et de la prostate.

L'astaxanthine a été reconnu comme protecteur contre la dégradation oxydative des lipides et des LDL. Iwamoto, T. et al. 2010.

De plus, elle confère une protection contre les attaques des radicaux libres, elle normalise le stress oxydatif des cellules des personnes fumeuses et en surpoids.

L'astaxanthine permet de garder les oméga-3 de l'huile de krill stables.

- La choline

La supplémentation en choline est particulièrement importante pour les végétariens, les végétaliens et les personnes qui consomment trop d'alcool, car on sait que ces groupes de personnes présentent un risque élevé de carence en choline. Da Costa et al. 1993. La choline est naturellement présente dans l'huile de krill mais non présente dans l'huile de poisson.

La carence en choline n'augmente pas seulement le risque de développer un dysfonctionnement hépatique, mais elle peut aussi entraver le développement normal de la mémoire. Zeisel. 2000.

Il a été démontré que la supplémentation en choline a un impact sur les fonctions cérébrales lorsqu'elle est administrée à des rats avant la naissance ou au cours de la deuxième semaine suivant la naissance. Meck et al. 1997.

Certaines données indiquent également qu'un apport élevé en choline pourrait réduire le risque de cancer du sein et de cancer colorectal. Lee et al. 2010.

Résumé de ses propriétés :

- Booster et protecteur des fonctions cognitives (mémorisation, concentration, apprentissage)
- Contribue au métabolisme normal de l'homocystéine

L'homocystéine est un facteur de risque cardiovasculaire, considéré comme le « nouveau cholestérol ».

- Contribue au maintien d'une fonction hépatique normale
- Contribue à un métabolisme lipidique normal
- Performance sportive optimisée
- Diminution de l'inflammation (activité sur le TNF alpha)

La choline est sous forme phosphatidylcholine dans l'huile de krill et lors de son absorption intestinale, ce qui lui permet d'être 60 % plus biodisponible et la rend 12 fois plus concentrée dans le sang que les sels de Choline (208).

De plus, la phosphatidylcholine seule, c'est à dire l'association de la choline avec les phospholipides, sans l'avantage supplémentaire des acides gras oméga-3, s'est avérée avoir de nombreux avantages pour la santé comme :

- Contrebalancer les changements liés à l'âge
- Réduire les effets des maladies inflammatoires

- Améliorer les fonctions cognitives
- Améliorer le métabolisme des lipides dans le foie et le plasma
- Réduire les taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides
- Augmenter le taux du HDL-cholestérol chez l'homme
- Diminuer le taux de triglycérides hépatiques
- Protéger le foie contre les dommages liés à l'alcool
- La défense contre la fibrose hépatique et la cirrhose induite par l'alcool

Pour terminer, l'huile de krill bénéficie d'allégations de santé EFSA, en plus grand nombre que l'huile de poisson, grâce à la présence de choline.

Allégations santé selon l'EFSA: RÈGLEMENT (UE) No432/2012 DE LA COMMISSION du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles.

- EPA et DHA contribuent à un fonctionnement normal du cœur *
- Le DHA contribue au fonctionnement normal du cœur *
- Le DHA contribue au maintien d'une vision normale *

* Le produit peut bénéficier des allégations EPA et DHA, si au moins 40 mg d'EPA et de DHA sont combinés pour 100 g et 100 Kcal.

* Afin de porter la réclamation, l'information doit être donnée au consommateur que l'effet bénéfique est obtenu avec une prise quotidienne de 250 mg d'EPA et de DHA.

- La choline contribue au métabolisme normal de l'homocystéine **
- La choline contribue au maintien d'une fonction hépatique normale **
- La choline contribue à un métabolisme lipidique normal **

** L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 82,5 mg de choline pour 100 g ou 100 ml ou par portion de la denrée alimentaire.

Cette comparaison approfondie entre l'huile de krill et l'huile de poisson permet d'affirmer que l'huile de krill est une source supérieure d'acides gras oméga-3 marins qui, selon les recherches, présente de nombreux avantages pour la santé en terme d'efficacité et de qualité.

4. Méthodologie et tests

Suite à cette étude approfondie des oméga-3 de poissons et des oméga-3 de krill, la méthodologie consiste à sélectionner les meilleurs produits, vendus en pharmacie d'officine, à base d'oméga-3 de krill.

4.1 Produits vendus en pharmacie d'officine

- Biocyte® - Oméga-3 de krill



Composition :

	Pour 1 gélule
Huile de krill	500 mg
dont acides gras oméga-3	110 mg
-> EPA	60 mg
-> DHA	27,5 mg
Astaxanthine	50 µg

Les Oméga-3 de krill Biocyte® garantissent des produits sans dioxyde de titane. Cependant les reformulations des produits sans oxydes de titanes peuvent entrainer un changement d'apparence. Le contenu de la gélule peut présenter un aspect non homogène, comme des grains de couleurs différentes, des déphasages, du fait du mélange de plusieurs actifs.

- Dynveo® - Huile de krill NKO pure



Composition :

	Pour 1 gélule
Huile de krill	500 mg
dont phospholipides	210 mg
Oméga-3	148,7 mg
-> EPA	72,5 mg
-> DHA	42,5 mg
Oméga-6	7,1 mg
Oméga-9	33,7 mg
Astaxanthine	50 µg
Choline	24,6 mg

Le krill NKO® est pêché dans l'océan atlantique, pas en antarctique. Mais en 2012, l'huile de krill NKO® de Neptune obtient la certification Friend of the Sea®, un label garantissant une pêche qui préserve au mieux la biodiversité. Friend of the Sea® est une organisation de protection de l'environnement dont l'objectif est de protéger la biodiversité des océans.

- Aragan® - krill pur



Composition :

	Pour 1 gélule
Huile de krill	500 mg
dont phospholipides	> 200 mg
Oméga-3	110 mg
-> EPA	Inconnu
-> DHA	Inconnu
Astaxanthine	50 µg

Les produits Aragan® sont à conserver au réfrigérateur pour garantir une bonne conservation des gélules.

L'huile krill Aragan® est issu d'une pêche éco-responsable, les gélules sont 100 % végétales.

- Arkogélules® - Huile de krill et manganèse



Composition :

	Pour 1 gélule
Extrait lipidique de krill	250 mg
Huile de poisson	98 mg
dont phospholipides	210 mg
Oméga-3	130 mg
-> EPA	70 mg
-> DHA	40 mg
Manganèse	2,0 mg

L'ajout de manganèse dans la composition du produit permet de renforcer l'activité sur les os et des articulations. Il est important de faire très attention à ne pas surdoser la consommation en manganèse qui peut être nocive pour la santé

(hallucinations, un manque de mémoire, et des problèmes aux nerfs, maladie de Parkinson, des embolies pulmonaires et des bronchites).

Dans la composition des Arkogélules® de krill on remarque la présence d'huile de poissons coupée avec de l'huile de krill. Il est important de vérifier la composition des produits achetés, certains laboratoires peu scrupuleux ne sont pas entièrement transparents en ce qui concerne leurs produits et trompent le patient avec le design du packaging.

- Oemine Krill NKO



Composition :

	Pour 1 gélule
Huile de krill	500 mg
dont phospholipides	200 mg
Oméga-3	150 mg
-> EPA	75 mg
-> DHA	45 mg
Oméga-6	10 mg
Oméga-9	42,5 mg
Astaxanthine	75 µg

Oemine KRILL est fabriqué selon le procédé NKO d'extraction à froid, ce qui garantit sa teneur en antioxydants et en omega-3 (EPA/DHA). Les capsules de Oemine KRILL ne contiennent que la pure huile de krill, sans autres ingrédients qui pourraient nuire au pouvoir antioxydant de l'huile.

L'huile de krill Oemine possède également le label Friend of the Sea®.

Le laboratoire Phybiopharma affirme que tous les lots de l'huile de krill font l'objet d'une analyse permettant d'avérer que l'huile NKO utilisée respecte la législation en matière de polluants marins (pesticides, organochlorés, hydrocarbures polycycliques, dioxine et PCB, métaux lourds). Il est possible de retrouver ces polluants marins dans le produit mais à des taux inférieurs aux seuils de détection.

Il affirme également que cette huile est en accord avec la réglementation EC n°466/2001 sur la présence de dioxines dans les produits alimentaires et répond également à la Norme ISO-9001.

- SYNERCAPS® - Omega-3 de krill 590 mg



Composition :

	Pour 1 gélule
Huile de krill	590 mg
dont phospholipides	336 mg
Oméga-3	165 mg
-> EPA	100 mg
-> DHA	47,2 mg
Oméga-9	71 mg
Choline	83 mg
Astaxanthine	156 µg

Les oméga-3 SYNERCAPS® contiennent 590 mg d'huile de krill par capsule. Cette nouvelle génération est, aujourd'hui, la plus concentrée qu'il puisse exister en pharmacie d'officine.

Ces oméga-3 de krill sont ultra purs, il est possible de le vérifier. En effet, une étiquette latérale apporte une transparence et une traçabilité totale sur l'origine du krill pêché en fonction du numéro de lot.

Il s'agit du tout premier produit OTC possédant une traçabilité totale.

4.2 Tests réalisés

Aujourd'hui, en terme de bénéfice santé, de qualité, d'efficacité et de pureté, les oméga-3 de krill SYNERCAPS® représentent la meilleure supplémentation qu'il puisse exister.

Les raisons :

- La concentration de 590 mg d'huile de krill par capsule et non 500 mg comme la plupart des autres produits à base d'huile de krill. Cela permet d'apporter d'avantage d'oméga-3, de phospholipides, de choline et d'astaxanthine par prise.
- L'étiquette de traçabilité propose un QR code qu'il suffit de scanner. Ce QR code renvoie, en fonction du numéro de lot, sur la page Synercaps.com et indique les coordonnées de pêche à 10 mètres près du lieu de pêche du krill.

Coordonnées GPS du lieu de pêche de votre flacon :



Figure 14 : Coordonnées GPS du lieu de pêche du krill SYNERCAPS®

- L'étiquette de traçabilité apporte également le certificat d'analyse de l'huile de krill. Les oméga-3 de krill SYNERCAPS® sont ultra purs : pas de métaux lourds (plombs, mercure, cadmium, etc.), pas de conservateurs, pas d'OGM, pas de pesticides, ni conservateurs, etc. (209).

CERTIFICATE OF ANALYSIS		
Product name:	Krill 590 mg Synercaps®	
Product number:	72030000	
Batch n°:	18414	
Harvesting position:	60°18S 46°41W	
Manufacturing date:	25/AUG/2017	
Version:	1.0	
Analytical specification		Method
Appearance	Red Viscous oil	Visual
Identification	Conforms	Gas Chromatography (FAME)
Viscosity at 35°C	1 642	Rotational Viscometer
TMA+TMAO	<2 mgN/100g	Conway
Salts	<0.1 g/100g	ICP / Ion Selective Electrode (ISE)
Heavy metal concentrations		
Plomb	Negative	mg/kg
Mercure	Negative	mg/kg
Cadmium	Negative	mg/kg
Environment		
Pesticides	Negative	mg/kg
Antibiotics	Negative	mg/kg
Preservatives	Negative	mg/kg
GMO	Negative	mg/kg
Nutritional information		
Sugar	Negative	mg/kg
Gluten	Negative	mg/kg
Lactose	Negative	mg/kg
Dyes	Negative	mg/kg
Soya	Negative	mg/kg
Microbiology		Method
E.Coli	Negative in 10g sample	USP-NF, 62
Salmonella	Negative in 25g sample	AOAC-RI100201 (PCR)
Packaging :		
Bulk product in sealed containers, with inert headspace, complying with European and American standards for food products.		
Handling and Storage :		
Store cold at 2-8°C, dry and protected from direct sunlight. Due to high viscosity and possible stratification during storage, product should be agitated before use or sampling. Viscosity may be reduced by heating (up to 35°C) and /or gently stirring if necessary. Containers opened for sampling should be headspace flushed with inert gas prior to storage. Product can be stored at ambient temperature during transportation.		

Figure 15 : Certificat d'analyse des Oméga-3 de krill SYNERCAPS® (209)

4.3 Test sur l'index d'oméga-3

Une personne volontaire saine, a décidé de mesurer son index d'oméga-3 pour déterminer si son taux d'oméga-3 sanguin se situe bien dans la zone de protection, c'est à dire entre 8 et 12%.

Your HS-Omega-3 Index is: 4.97%

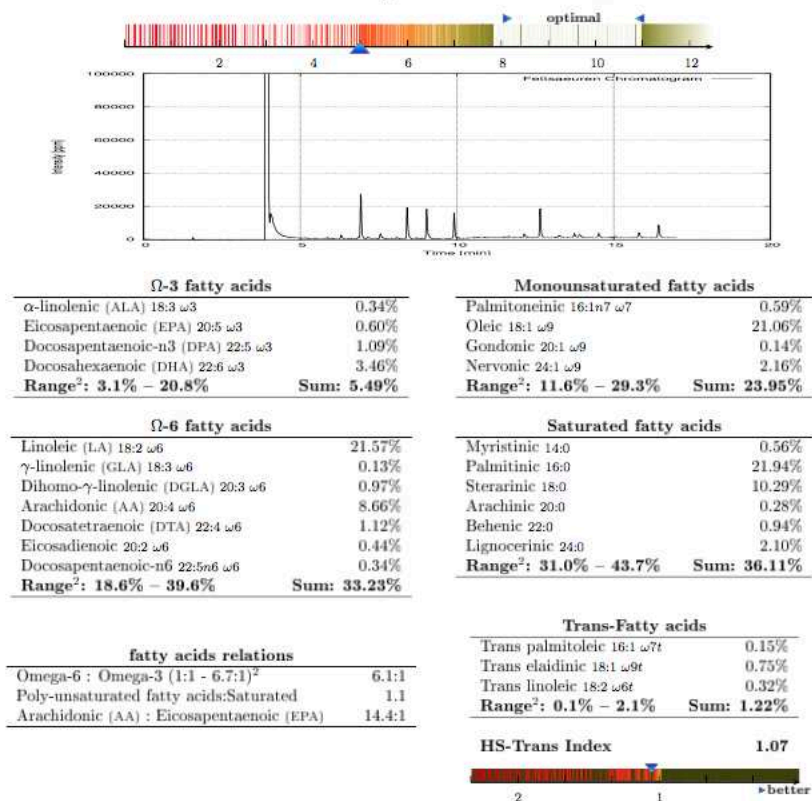


Figure 17 : index d'oméga-3 avant supplémentation

Le test réalisé sur ce volontaire sain montre une valeur de 4,97%. Cette valeur se situe dans la moyenne Européenne observée, c'est à dire entre 4 et 6 %.

Une supplémentation d'une capsule par jour d'oméga-3 de krill SYNERCAPS® est mis en place à partir de janvier 2017.

Your HS-Omega-3 Index is: 6.74%

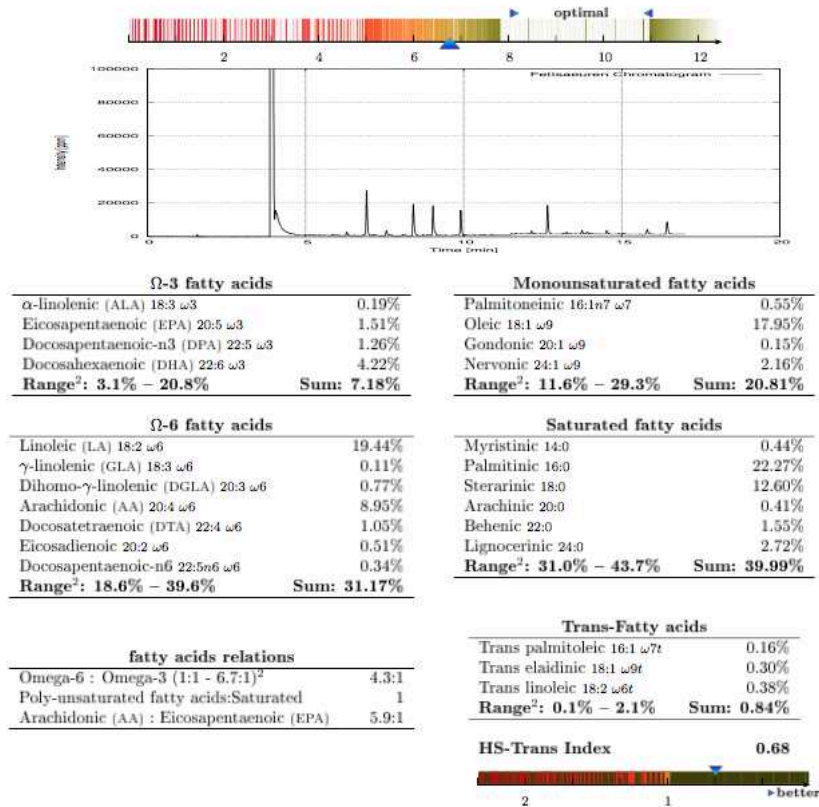


Figure 18 : index d'oméga-3 lors d'une supplémentation d'une capsule par jour

Environ 6 mois après le début de la supplémentation en oméga-3 de krill, un nouveau test est réalisé. L'index d'oméga-3 du volontaire sain est passé de 4,97 % à 6,74 % avec la prise d'une seule capsule par jour, sans modification des habitudes alimentaires.



Figure 19 : index d'oméga-3 lors d'une supplémentation d'une capsule par jour

Une dernière mesure est réalisée quelques mois plus tard, le 25 octobre 2017. On observe un index d'oméga-3 qui est passé de 6,74 % à 7,54 %.

Suite à ces études scientifiques et tests réalisés, les oméga-3 de krill SYNERCAPS® sont aujourd'hui une excellente supplémentation ainsi que la source la plus pure connue apportant un bénéfice thérapeutique considérable pour le patient.

Conclusion

Il n'est plus à prouver que l'apport alimentaire en acides gras oméga-3 marins (EPA et DHA) est associé à de nombreux bienfaits pour la santé, allant de l'amélioration de la santé cardiovasculaire et de la fonction cognitive à la réduction des niveaux d'inflammation. Divers organismes de santé publique et de l'alimentation ont donc établi des apports quotidiens recommandés pour l'EPA et le DHA.

Or, le régime alimentaire occidental typique, tel qu'il existe aujourd'hui, n'est pas conforme à ces directives et la supplémentation alimentaire se révèle indispensable pour combler la différence ou les carences.

Dans cette optique, la supplémentation idéale s'avère être l'huile de krill qui se présente alors comme un complément alimentaire intéressant pour plusieurs raisons : source sous-exploitée d'acides gras oméga-3 marins la plus pure au monde, une durabilité à long terme et une biodisponibilité accrue des acides gras oméga-3 liés aux phospholipides.

De nombreuses études cliniques et précliniques explorant les bienfaits pour la santé de l'huile de krill ont démontré que les phospholipides oméga-3 provenant de l'huile de krill dépassent en efficacité ceux provenant de sources d'acides gras triglycérides oméga-3. Cependant les études portées sur l'huile de krill sont récentes et encore peu nombreuses.

Les oméga-3 de krill SYNERCAPS® sont les plus concentrés par capsule (590 mg). Mais ce qui les distingue avant tout des autres produits c'est leur traçabilité totale garantissant l'absence de tous métaux lourds attestée par le certificat d'analyse ainsi que les coordonnées GPS du lieu de pêche du krill.

Liste des figures

Figure 1 : Structure d'un acide gras	19
Figure 2 : Nomenclature des acides gras.....	22
Figure 3 : Métabolisme des acides gras essentiels.....	23
Figure 4 : Synthèse des Eicosanoïdes.....	27
Figure 5 : Voies des cyclo-oxygénases (COX) et des lipoxygénases (LOX).....	28
Figure 6 : Effet des apports en oméga-6 et oméga-3.....	29
Figure 7 : Membrane phospholipidique de globule rouge.....	31
Figure 8 : Lien entre l'index d'oméga-3 dans les globules rouges et le risque de maladie coronarienne.	33
Figure 9 : Zone cible optimale pour l'index d'oméga-3.....	33
Figure 10 : Déséquilibres sanguins du ratio $\omega 6/\omega 3$	34
Figure 11 : Ratio $\omega 6/\omega 3$ dans les différentes populations	34
Figure 12 : Évolution des achats français des produits aquatiques en quantité et en valeur	81
Figure 13 : Transport et stockage des triglycérides et phospholipides	92
Figure 14 : Coordonnées GPS du lieu de pêche du krill SYNERCAPS®.....	102
Figure 15 : Certificat d'analyse des Oméga-3 de krill SYNERCAPS®.....	103
Figure 17 : index d'oméga-3 avant supplémentation.....	104
Figure 18 : index d'oméga-3 lors d'une supplémentation d'une capsule par jour	105
Figure 19 : index d'oméga-3 lors d'une supplémentation d'une capsule par jour	105

Liste des tableaux

Tableau 1 : Rôles des principaux acides gras polyinsaturés $\omega 6$ et $\omega 3$	30
Tableau 2 : Apport nutritionnel conseillé par l'AFSSA en 2001	35
Tableau 3 : Apport nutritionnel conseillé par l'ANSES en 2010	36
Tableau 4 : Apports moyens en acides gras chez l'adulte consommant 2000 Kcal/j.....	37
Tableau 5 : Sources en acide α -linoléique pour l'Homme, table CIQUAL.....	40
Tableau 6 : Teneur en oméga-3 et 6 des huiles végétales, table CIQUAL.....	41
Tableau 7 : Pourcentage d'EPA et DHA dans les différentes espèces de poissons.....	43
Tableau 8 : Pourcentage en acides gras totaux d'EPA et DHA des bactéries marines.....	43
Tableau 9 : Pourcentage en acide gras totaux d'EPA et DHA des micro-algues.....	44
Tableau 10 : Composition complète en huile de krill, en g/100g d'huile.....	45
Tableau 11 : Résultat de l'essai clinique : supplémentation en oméga-3 durant 12 semaines	72
Tableau 12 : Consommation par habitants de produits aquatiques.....	81
Tableau 13 : Recommandations en poissons des populations sensibles. Anses. Février 2016.....	84
Tableau 14 : Composition en acides gras d'huiles de poisson, de volaille et d'huiles végétales utilisées en aquaculture	86

Références

1. Chiffres clés 2017 du marché des compléments alimentaires en France. Synadiet - Syndicat National des Compléments Alimentaires. Mars 2018.
2. Croissance du marché des produits oméga-3 d'ici 2021. iCrowdNewswire. Jan 26, 2018.
3. Discovery of essential fattyacids. *J. LipidRes.* 2015;56:11–21.
4. Egede H. Description et histoire naturelle du Groenland, 1686-1758; Traduit par Jean-Baptiste Des roches de Parthenay, 1763.
5. Egede H. DetgamleGrønlandsnyPerlustrationeller Naturel-Historie. Copenhagen, J. C. Groth. 1741.
6. Kromann N. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland.Incidence of some chronic diseases 1950-1974.*Acta Med Scand.* 1980;208(5):401-406.
7. Bang H. and Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *AdvNutr Res.* 1980;3:22-111.
8. Burr G.O., Burr M.M. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem.* 1929;82:345-67.
9. Soderhjelm L., Wiese H., Holman R. The role of polyunsaturated acids in human nutrition and metabolism.*ProgChem fats lipids.* 1970;IX :555-85.
10. Holman R.T., Johnson S.B., Hatch T.F. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities.*Am J ClinNutr.* 1982;35:617-623.
11. Isabelle M. Berquin, Iris J. Edwards, Steven J. Kridel and Yong Q. Chen Polyunsaturated fatty acid metabolism in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3-4):295-309.
12. Williams C.M., Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant vs marine sources. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2006;65(1):42-50.
13. Burdge G.C., Calder P.C. Conversion of alphaslinolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction Nutrition Development.* 2005;45(5):581-597.
14. Pawlosky R.J., Hibbeln J.R., Novotny J.A., Salem N., Jr Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *Journal of Lipid Research.* 2001;42(8):1257-1265.

15. Portolesi R., Powell B.C., Gibson R.A. Competition between 24:5n-3 and ALA for Delta 6 desaturase may limit the accumulation of DHA in HepG2 cell membranes. *Journal of Lipid Research*. 2007;48(7):1592-1598.
16. Cuvelier C., Cabaraux J.F., Dufrasne I., Hornick J.L., Istasse L. Acidesgras : nomenclature et sources alimentaires. *Ann. Méd. Vét.* 2004;148:133-140.
17. Megumi Nishimukai, Hiroshi Hara and Yoritaka Aoyama. Enteral administration of soyabean lecithin enhanced lymphatic absorption of triacylglycerol in rats. *British Journal of Nutrition*. 2003;90:565-571.
18. Jean-Marc A., Philippe G., Sylvie V., Pierre A., Isabelle D., Bénédicte L., Sabah A., Carine P.B., Gaëlle C.P., Monique L. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod. Nutr. Dev.* 2004;44:509-538.
19. Sprecher H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *BiochimBiophysActa*. 2000;1486:219-31.
20. Cunnane S.C. Problems with essential fatty acids : time for a new paradigm? *Prog Lipid Res*. 2003;42:544-68.
21. Roxanne P., Barry C.P., and Robert A.G. Competition between 24:5n-3 and ALA for D6 desaturase may limit the accumulation of DHA in HepG2 cell membranes. *J. Lipid Res*. 2007;48:1592-1598.
22. Benjamin B., Carole B., Nicole C., Paul H. and Véronique P. Effects of a n-3 PUFA deficient diet on the expression of retinoid nuclear receptors, neurogranin and neuromodulin in rat brain. *OCL*. 2007;14(3-4):172-176.
23. Niu S.L., Mitchell D.C., Lim S.Y., and Al. Reduced G protein-coupled signaling efficiency in retinal rod outer segments in response to n-3 fatty acid deficiency. *J Biol Chem*. 2004;279:31098-104.
24. Stillwell W., Siddiqui R., Shaikh S., Wassall S., Zerouga M. ;Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts. *ReprodNutr Dev*. 2005;45:559-79.
25. Shaikh S.R., Dumauual A.C., Castillo A. et Al. Oleic and docosahexaenoic acid differentially phase separate from lipid raft molecules : a comparative NMR, DSC, AFM, and detergent extraction study. *Biophys J*. 2004;87:1752-66.
26. Jump D.B., Botolin D., Wang Y., Xu J., Demeure O., and Christian B. Docosahexaenoic acid (DHA) and hepatic gene transcription. *ChemPhys Lipids*. 2008;153:3-13.

27. Jump D.B., Botolin D., Wang Y., Xu J., Christian B., Demeure O. Fatty Acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr.* 2005;135:2503-6.
28. Matthias B., Stefan E., Nora K., Janin B., Mathias F., Sádor B., Pál P., Michael R.S., Jens J., and Michael S. Dysregulation of the Peripheral and Adipose Tissue Endocannabinoid System in Human Abdominal Obesity. *Diabetes.* 2006 Nov; 55(11):3053-3060.
29. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease fishing for a natural treatment *BMJ.* 2004 Jan 3;328(7430):30-35.
30. Serhan C.N., Chiang N., and Van Dyke T.E. Resolving inflammation : dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature reviews. Immunology.* 2008;8:349-361.
31. Philippe G., Jean-Marc A., Pierre A., Fabien P., Monique L. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *OCL Journal.* 2005;12:333-343.
32. Jacques M., Sylvia B. Thromboxane A2, Prostacycline ou le duel plaquettes-vaisseaux. *Médecine/science.* 1986;2:552-557.
33. Saito H, Okayama Y. Mast Cells in Allergic Diseases. *ChemImmunol Allergy.* 2005;87:59-79.
34. Harris W.S., and Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease ?*Prev Med.* 2004;39:212-220.
35. Arnold C., Markovic M., Blossey K., Wallukat G., Fischer R., Dechend R., Konkell A., Von Schacky C., Luft F.C., Muller D.N., Rothe M., and Schunck W.H. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450enzymes are targets of omega-3 fatty acids. *The journal of biological chemistry.* 2010;285:32720-32733.
36. Metcalf R.G., Cleland L.G., Gibson R.A., Roberts-Thomson K.C., Edwards J.R., Sanders P., Stuklis R., James M.J., and Young G.D. Relation between blood and atrial fatty acids in patients undergoing cardiac bypass surgery. *The American journal of clinical nutrition.* 2010;91:528-534.
37. Harris W.S., Sands S.A., Windsor S.L., Ali H.A., Stevens T.L., Magalski A., Porter C.B., and Borkon A.M. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation.* 2004;110:1645-1649.
38. Pottala J.V., Garg S., Cohen B.E., Whooley M.A., and Harris W.S. Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients

- with stable coronary heart disease: the Heart and Soul study. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3:406-412.
39. Von Schacky C. The Omega-3 Index as a risk factor for cardiovascular diseases. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2011 Nov;96(1-4):94-8.
40. Ken D. Stark. et al. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *July 2016*;63:132-152.
41. Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(6):1997-2002.
42. Artemis P. Simopoulos. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*. 2016 Mar 2;8(3):128.
43. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française / AFSSA (CNERNA-CNRS). Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, AFSSA, Paris : Tec et Doc, 2001.
44. ANSES. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras Rapport d'expertise collective. 2011. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>
45. J. Tressou et al. New data about dietary intake of fatty acids in the French population. *OCL*. 2016;23(3):303.
46. Rapport Afssa. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) 2006–2007. Anses. 2009.
47. RÈGLEMENT (CE) N° 1924/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires . [Internet]. [cité 9 janvier 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-allégations>.
48. Table CIQUAL. ANSES. [Internet]. [cité 9 janvier 2019]. Disponible sur : [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-\(n-3\)-alpha-linolenique-\(g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/41833/ag-183-c9c12c15-(n-3)-alpha-linolenique-(g-100g)).
49. N. Combe et C . Boué-Vaysse, « Face aux besoins et à la réalité des consommations, quelles sont les spécificités des différentes sources d'acides gras oméga-3 disponibles ? ». *Oléagineux Corps Gras Lipides*. 2004;11(2):103-105.
50. Afssa – Saisine n°2010-SA-0109, 25 mai 2010.

51. Claude-Louis Leger. La vitamine E : état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardio -vasculaire, biodisponibilité. Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Juin 2000;7(3):258-65.
52. Barnathan G. « Sources connues et potentielles de DHA pour les besoins de l'homme », Ol. Corps Gras Lipides. 2007;14:33-47.
53. Hossain M.A. « Fish as source of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which one is better - farmed or wild ? », Adv. J. Food Sci. Technol. 2011;3(6):455-466.
54. Burri L., Hoem N., Banni S., and Berge K. « Marine oméga-3 phospholipids : metabolism and biological activities ». Int. J. Mol. Sci. 2012;13:15401-15419.
55. Russell NJ. and Nichols DS. Polyunsaturated fatty acids in marine bacteria - a dogma rewritten. Microbiology. 1999;145:767-79.
56. Wada M., Fukunaga N., Sasaki S. Aerobic synthesis of unsaturated fatty acids in a psychrophilic bacterium, *Pseudomonas* sp. strain E-3, having two mechanisms for unsaturated fatty acid synthesis. J Gen Appl Microbiol. 1991;37:355-62.
57. Dijkman N.A., Kromkamp J.C. Phospholipid derived fatty acids as chemotaxonomic markers for phytoplankton : application for inferring phytoplankton composition. Mar Ecol Prog Ser. 2006;324:113-25.
58. Yongmanitchi W. and Ward O.P. Omega-3 fatty acids : alternative sources of production. Process Biochem. 1989;24:117-25.
59. Hamner W.M., Hamner P.P., Strand S.W., and Gilmer R.W. Behavior of Antarctic Krill, *Euphausia superba*: Chemoreception, Feeding, Schooling, and Molting. Science. 1983;220:433-435.
60. Tou J.C., Jaczynski J., and Chen Y.C. Krill for human consumption : nutritional value and potential health benefits. Nutr Rev. 2007;65:63-77.
61. Speciesfactsheet *Euphausia superba*. FAO, 2005. [Internet]. [cité 9 janvier 2019]. Disponible sur : <http://www.fao.org/fishery/species/3393/en>.
62. Bonner B. Birds and mamals – Antarctic seals. In R. Buckley. Antarctica, Pergamon Press. 1995;202-222.
63. Maki K.C., Reeves M.S., Farmer M., Griinari M., Berge K., Vik H., Hubacher R., and Rains T.M. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. Nutr Res. 2009;29:609-615.

64. Ulven S.M., Kirkhus B., Lamglait A., Basu S., Elind E., Haider T., Berge K., Vik H., and Pedersen J.I. Metabolic effects of krill oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*. 2011;46:37-46.
65. Phleger C.F., Nelson M.M., Mooney B.D., and Nichols P.D. Interannual and between species comparison of the lipids, fatty acids and sterols of Antarctic krill from the US AMLER Elephant Island survey area. *Comp BiochemPhysiol B BiochemMol Biol*. 2002;131:733-747.
66. Le Grandois J., Marchioni E., Zhao M., Giuffrida F., Ennahar S., and Bindler F. Investigation of natural phosphatidylcholinesources : separation and identification by liquid chromatography-electrosprayionization-tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS2) of molecular species. *J Agric Food Chem*. 2009;57: 6014-6020.
67. Winther B., Hoem N., Berge K., and Reubsæet L. Elucidation of phosphatidylcholine composition in krill oil extracted from *Euphausiasuperba*. *Lipids*. 2011;46:25-36.
68. Mattson F.H., and Volpenhein R.A. The digestion and absorption of triglycerides. *J Biol Chem*. 1964;239:2772-2777.
69. Van den Bosch H., Postema N.M., De Haas G.H., and van Deenen L.L. On the positional specificity of phospholipase A from pancreas. *BiochimBiophysActa*. 1965;98:657-659.
70. Borgstrom B., Dahlqvist A., Lundh G., and Sjoval J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest*. 1957;36:1521-1536.
71. Cansell M. Moussaoui N., Petit A.P., Denizot A., and Combe N. Feeding rats with liposomes or fish oil differently affects their lipid metabolism. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2006;108:459-467.
72. Cansell M., Nacka F., and Combe N. Marine lipid-based liposomes increase in vivo FA bioavailability. *Lipids*. 2003;38:551-559.
73. Batetta B., Griinari M., Carta G., Murru E., Ligresti A., Cordeddu L., Giordano E., Sanna F., Bisogno T., Uda S., Collu M., Bruheim I., Di Marzo V., and Banni S. Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *J Nutr*. 2009;139:1495-1501.
74. Graf B.A., Duchateau G.S., Patterson A.B., Mitchell E.S., van Bruggen P., Koek J.H., Melville S., and Verkade H.J. Age dependent incorporation of 14C-DHA into rat brain and body tissues after dosing various 14C-DHA-esters. *Prostaglandins LeukotEssent Fatty Acids*. 2010;83:89-96.

75. Cansell M. Marine phospholipids as dietary carriers of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Lipid Technology*. 2010;22:223-226.
76. Cansell M.S., Battin A., Degrace P., Gresti J., Clouet P., and Combe N. Early dissimilar fates of liver eicosapentaenoic acid in rats fed liposomes of fish oil and gene expression related to lipid metabolism. *Lipids*. 2009;44:237-247.
77. Lagarde M., Bernoud N., Brossard N., Lemaitre-Delaunay D., Thies F., Croset M., and Lecerf J. Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain. *J Mol Neurosci*. 2001;16:201-204.
78. Wijendran V., Huang M.C., Diau G.Y., Boehm G., Nathanielsz P.W., and Brenna J.T. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res*. 2002;51:265-272.
79. Di Marzo V., Griinari M., Carta G., Murru E., Ligresti A., Cordeddu L., Giordano E., Bisogno T. Collu M., Batetta B., Sanna F., Uda S., Berge K., and Banni S. Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoglycerol but not N-acylethanolamine levels in the brain of obese Zucker rats. *Int Dairy J*. 2010;20:231-235.
80. Schaefer E.J., Bongard V., Beiser A.S., Lamon-Fava S., Robins S.J., Au R., Tucker K.L., Kyle D.J., Wilson P.W., and Wolf P.A. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease : the Framingham Heart Study. *Archives Of neurology*. 2006;63:1545-1550.
81. Cole G.M., Ma Q.L., and Frautschy S.A. Dietary fatty acids and the aging brain. *Nutrition reviews*. 2010;68(2):102-111.
82. Lemaitre-Delaunay D., Pachiardi C., Laville M., Pousin J., Armstrong M., and Lagarde M. Blood compartmental metabolism of docosahexaenoic acid (DHA) in humans after ingestion of a single dose of (13)C DHA in phosphatidylcholine. *J Lipid Res*. 1999;40:1867-1874.
83. Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M., Mirshahi F., Choudhury J., Cheung O., Sargeant C., Contos M.J., and Sanyal A.J. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1081-1090.
84. Hung M.C., Shibasaki K., Yoshida R., Sato M., and Imaizumi K. Learning behaviour and cerebral protein kinase C, antioxidant status, lipid composition in senescence-accelerated mouse : influence of a phosphatidylcholine-vitamin B12 diet. *Br J Nutr*. 2001;86:163-171.

85. Schneider H., Braun A., Fullekrug J., Stremmel W., and Eehalt R. Lipid based therapy for ulcerative colitis-modulation of intestinal mucus membrane phospholipids as a tool to influence inflammation ;Int J Mol Sci. 2010;11:4149-4164.
86. Chung S.Y., Moriyama T., Uezu E., Uezu K., Hirata R., Yohena N., Masuda Y., Kokubu T., and Yamamoto S. Administration of phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia. J Nutr. 1995;125:1484-1489.
87. Buang Y., Wang Y.M., Cha J.Y., Nagao K., and Yanagita T. Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid. Nutrition. 2005;21:867-873.
88. Cohn J.S., Wat E., Kamili A., and Tandy S. Dietary phospholipids, hepatic lipid metabolism and cardiovascular disease. CurrOpinLipidol. 2008;19:257-262.
89. O'Brien B.C. and Andrews V.G. Influence of dietary egg and soybean phospholipids and triacylglycerols on human serum lipoproteins. Lipids. 1993;28:7-12.
90. Lieber C.S. New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments. CurrGastroenterol Rep. 2004;6:60-65.
91. Lieber C.S. Alcoholic fatty liver : its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. Alcohol. 2004;34:9-19.
92. Turecky L. Kupcova V., Szantova M., and Uhlikova E. Plasma lipid parameters in patients with alcoholic fatty liver after treatment with essential phospholipids. BrastilLekListy. 2003;104:227-231.
93. Lieber C.S., Robins S.J., Li J., DeCarli L.M., Mak M.K., Fasulo J.M., and Leo M.A. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. Gastroenterology. 1994;106 :152-159.
94. Dasgupta S., and Bhattacharyya D.K. Dietary effect of eicosapentaenoic acid (EPA) containing soyphospholipid. J Oleo Sci. 2007;56:563-568.
95. Shirouchi B., Nagao K. Inoue N., Ohkubo T., Hibino H., and Yanagita T. Effect of dietary omega-3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. J Agric Food Chem. 2007;55:7170-7176.
96. McDaniel M.A., Maier S.F., and Einstein G.O. « Brain-specific » nutrients : a memory cure ? Nutrition. 2003;19:957-975.
97. Da Costa K.A., Cochary E.F., Blusztajn J.K., Garner S.C., and Zeisel S.H. Accumulation of 1,2-sn-diradylglycerol with increased membrane-associated protein

kinase C may be the mechanism for spontaneous hepatocarcinogenesis in choline-deficient rats. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268:2100-2105.

98. Zeisel S.H., Da Costa K.A., Franklin P.D., Alexander E.A., Lamont J.T., Sheard N.F., and Beiser A. Choline, an essential nutrient for humans. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1991;5:2093-2098.

99. Zeisel S.H. Choline : needed for normal development of memory. *J Am Coll Nutr*. 2000;19:528-531.

100. Meck W.H., and Williams C.L. Perinatal choline supplementation increases the threshold for chunking in spatial memory. *Neuroreport*. 1997;8:3053-3059.

101. Meck W.H., and Williams C.L. Simultaneous temporal processing is sensitive to prenatal choline availability in mature and aged rats. *Neuroreport*. 1997;8:3045-3051.

102. Meck W.H., and Williams C.L. Characterization of the facilitative effects of perinatal choline supplementation on timing and temporal memory. *Neuroreport*. 1997;8:2831-2835.

103. Williams C.L., Meck W.H., Heyer D.D., and Loy R. Hypertrophy of basal forebrain neurons and enhanced visuospatial memory in perinatally choline-supplemented rats. *Brain Res*. 1998;794:225-238.

104. Albright C.D., Tsai A.Y., Friedrich C.B., Mar M.H., and Zeisel S.H. Choline availability alters embryonic development of the hippocampus and septum in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*. 1999;113:13-20.

105. Holmes-McNary M.Q., Loy R., Mar M.H., Albright C.D., and Zeisel S.H. Apoptosis is induced by choline deficiency in fetal brain and in PC12 cells. *Brain Res Dev Brain Res*. 1997;101:9-16.

106. Lee J.E., Giovannucci E., Fuchs C.S., Willett W.C., Zeisel S.H., and Cho E. Choline and betaine intake and the risk of colorectal cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:884-887.

107. Xu X., Gammon M.D., Zeisel S.H., Bradshaw P.T., Wetmur J.G., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M. and Chen J. High intakes of choline and betaine reduce breast cancer mortality in a population-based study. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23:4022-4028.

108. Xu X., Gammon M.D., Zeisel S.H., Lee Y.L., Wetmur J.G., Teitelbaum S.L., Bradshaw P.T., Neugut A.I., Santella R.M. and Chen J. Choline metabolism and risk

of breast cancer in a population-based study. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22:2045-2052.

109. Fassett R.G., and Coombes J.S. Astaxanthin : a potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Mar Drugs*. 2011;9:447-465.

110. Riccioni G., D'Orazio N., Franceschelli S. and Speranza L. Marine carotenoids and cardiovascular risk markers. *Mar Drugs*. 2011;9:1166-1175.

111. Iwamoto T., Hosoda K., Hirano R., Kurata H., Matsumoto A., Miki W., Kamiyama M., Itakura H., Yamamoto S. and Kondo K. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J AtherosclerThromb*. 2000;7:216-222.

112. Pashkow F.J., Watumull D.G. and Campbell C.L. Astaxanthin : a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:58-69.

113. Hussein G., Nakagawa T., Goto H., Shimada Y., Matsumoto K., Sankawa U. and Watanabe H. Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. *Life Sci*. 2007;80:522-529.

114. Ikeuchi M., Koyama T., Takahashi J., and Yazawa K. Effects of astaxanthin in obese mice fed a high-fat diet. *BiosciBiotechnolBiochem*. 2007;71:893-899.

115. Yoshida H., Yanai H., Ito K., Tomono Y., Koikeda T., Tsukahara H. and Tada N. Administration of natural astaxanthin increases serum HDL-cholesterol and adiponectin in subjects with mild hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;209:520-523.

116. Palmer D.J., Sullivan T., Gold M.S., Prescott S.L., Heddle R., Gibson R.A. and Makrides M. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first years of life :randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e184.

117. Da Rocha C.M. and Kac G. High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. *Matern Child Nutr*. 2012;8:36-48.

118. Dennehy C. Omega-3 fatty acids and ginger in maternal health : pharmacology, efficacy, and safety. *Journal of midwifery & women's health*. 2011;56:584-590.

119. Bradbury J., Myers S.P. and Oliver C. An adaptogenic role for omega-3 fatty acids in stress ; a randomised placebo controlled double blind intervention study (pilot) ISRCTN22569553. *Nutr J*. 2004;3:20.

120. Milte C.M., Sinn N., Buckley J.D., Coates A.M., Young R.M. and Howe P.R. Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community*. 2011;15:299-311.
121. Bloch M.H. and Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology : systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50:991-1000.
122. Hibbeln J.R., Ferguson T.A. and Blasbalg T.L. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation : opportunities for intervention. *International review of psychiatry*. 2006;18:107-118.
123. Crawford M.A. The early development and evolution of the human brain. *Supplement*. 1990;48:43-78.
124. Rapoport S.I., Ramadan E. and Basselin M. Docosahexaenoic acid (DHA) incorporation into the brain from plasma, as an in vivo biomarker of brain DHA metabolism and neurotransmission. *Prostaglandin Other Lipid Mediat*. 2011;96:109-113.
125. Mayurasakorn K., Williams J.J., Ten V.S. and Deckelbaum R.J. Docosahexaenoic acid : brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:158-167.
126. Bazan N.G. Synaptic lipid signaling : significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. *J Lipid Res*. 2003;44:2221-2233.
127. Bazan N.G. Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *J Lipid Res*. 2009;50:400-405.
128. Salem N., Litman B., Kim H.Y. and Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids*. 2001;36:945-959.
129. Liu X. and Osawa T. Astaxanthin protects neuronal cells against oxidative damage and is a potent candidate for brain food. *Forum of nutrition*. 2009;61:129-135.
130. Shen H., Kuo C.C., Chou J., Delvolve A., Jackson S.N., Post J., Woods A.S., Hoffer B.J., Wang Y. and Harvey B.K. Astaxanthin reduces ischemic brain injury in adult rats. *FASEB J*. 2009;23:1958-1968.

131. Kidd P.M. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood : clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev.* 2007;12:207-227.
132. Golomb B.A., Evans M.A., White H.L. and Dimsdale J.E. Trans fat consumption and aggression, *PLoS One.* 2012;7:e32175.
133. McNamara R.K. Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Deficiency in Mood Disorders : Rationale for Treatment and Prevention. *Current drug discovery technologies.* 2011.
134. Sarris J., Mischoulon D. and Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder : meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:81-86.
135. Gertsik L., Poland R.E., Bresee C. and Rapaport M.H. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2012;32:61-64.
136. Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., Andridge R., Malarkey W.B. and Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students : A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2011.
137. Dickerson L.M., Mazyck P.J. and Hunter M.H. Premenstrual syndrome. *AmFam Physician.* 2003;67:1743-1752.
138. Sampalis F., Bunea R., Pelland M.F., Kowalski O., Duguet N. and Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev.* 2003;8:171-179.
139. Weiss L.A., Barrett-Connor E. and Von Muhlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adult : the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:934-938.
140. Huang S.Y., Yang H.T., Chiu C.C., Pariante C.M. and Su K.P. Omega-3 fatty acids on the forced-swimming test. *Journal of psychiatric research.* 2008;42:58-63.
141. Lakhwani L., Tongia S.K., Pal V.S., Agrawal R.P., Nyati P. and Phadnis P. Omega-3 fatty acids have antidepressant activity in forced swimming test in Wistar rats. *Actapoloniaepharmaceutica.* 2007;64:271-276.
142. Park Y., Moon H.J. and Kim S. N-3 polyunsaturated fatty acid consumption produces neurobiological effects associated with prevention of depression in rats after the forced swimming test. *J NutrBiochem.* 2012;23:924-928.

143. Walser B. and Stebbins C.L. Omega-3 fatty acid supplementation enhances stroke volume and cardiac output during dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:455-461.
144. Buckley J.D., Burgess S., Murphy K.J. and Howe P.R. DHA-rich fish oil lowers heart rate during submaximal exercise in elite Australian Rules footballers. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia.* 2009;12:503-507.
145. Peoples G.E., McLennan P.L., Howe P.R. and Groeller, H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. *Journal of cardiovascular pharmacology.* 2008;52:540-547.
146. Poschl J.M., Leray C., Groscolas R., Ruet P. and Linderkamp O. Dietary docosahexaenoic acid improves red blood cell deformability in rats. *Thromb Res.* 1996;81:283-288.
147. Ho M., Maple C., Bancroft A., McLaren M. and Belch J.J. The beneficial effects of omega-3 and omega-6 essential fatty acid supplementation on red blood cell rheology. *Prostaglandins LeukotEssentFatty Acids.* 1999;61:13-17.
148. Tartibian B., Maleki B.H. and Abbasi A. The effects of ingestion of omega-3 fatty acids on perceived pain and external symptoms of delayed onset muscle soreness in untrained men. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine.* 2009;19:115-119.
149. Rodacki C.L., Rodacki A.L., Pereira G., Naliwaiko K., Coelho I., Pequito D. and Fernandes L.C. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am J ClinNutr.* 2012;95:428-436.
150. Tartibian B., Maleki B.H. and Abbasi A. Omega-3 fatty acids supplementation attenuates inflammatory markers after eccentric exercise in untrained men. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine.* 2011;21:131-137.
151. Bloomer R.J., Larson D.E., Fisher-Wellman K.H., Galpin A.J. and Schilling B.K. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on resting and exercise-induced inflammatory and oxidative stress biomarkers : a randomized, placebo controlled, cross-over study. *Lipids Health.* 2009;8:36.
152. Nieman D.C., Henson D.A., McAnulty S.R., Jin F. and Maxwell K.R. n-3 polyunsaturated fatty acids do not alter immune and inflammation measures in endurance athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism.* 2009;19:536-546.

153. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H. and Whooley M.A. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010;303:250-257.
154. Nicolaou A. Eicosanoids in skin inflammation. *Prostaglandins LeukotEssent Fatty Acids*. 2012.
155. Pilkington S.M., Watson R.E., Nicolaou A. and Rhodes L.E. Omega-3 polyunsaturated fatty acids :photoprotective macronutrients. *Experimental dermatology*. 2011;20:537-543.
156. Rubin M.G., Kim K. and Logan A.C. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids : a report of cases. *Lipids Health*. 2008;7:36.
157. McDaniel J.C., Belury M., Ahijevych K. and Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*. 2008;16:337-345.
158. Crawford M.A. The role of essential fatty acids in neural development : implications for perinatal nutrition. *Am J ClinNutr*. 1993;57:703S-709S.
159. Neuringer M., Connor W.E., Lin D.S., Barstad L. and Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega-3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *ProcNatlAcadSci USA*, 1986 ;83:4021-4025.
160. Reisbick S., Neuringer M., Gohl E., Wald R. and Anderson G.J. Visual attention in infant monkeys : effects of dietary fatty acids and age. *Developmental psychology*. 1997;33:387-395.
161. Calder P.C. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability.*MolNutr Food Res*. 2012;56:1073-1080.
162. Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med*. 2000;343:1179-1182.
163. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P. and Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-1147.
164. Daviglius M.L., Stamler J., Orencia A.J., Dyer A.R., Liu K., Greenland P., Walsh M.K., Morris D. and Shekelle R.B. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1046-1053.

165. Fosshaug L.E., Berge R.K., Beitnes J.O., Berge K., Vik H., Aukrust P., Gullestad L., Vinge L.E. and Oie E. Krill oil attenuates left ventricular dilatation after myocardial infarction in rats. *Lipids in health and disease*. 2011;10:245.
166. Burr M.L., Fehily A.M., Rogers S., Welsby E., King S. and Sandham S. Diet and reinfarction trial (DART) : design, recruitment, and compliance. *Eur Heart J*. 1989;10:558-567.
167. Reiffel J.A. and McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98:50-60.
168. Xun P., Hou N., Daviglius M., Liu K., Morris J.S., Shikany J.M., Sidney S., Jacobs D.R. and He K. Fish oil, selenium and mercury in relation to incidence of hypertension : a 20-year follow-up study. *J Intern Med*. 2011;270:175-186.
169. Abeywardena M.Y. and Patten G.S. Role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in reducing cardio-metabolic risk factors. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2011;11:232-246.
170. Liu J.C., Conklin S.M., Manuck S.B., Yao J.K. and Muldoon M.F. Long-chain omega-3 fatty acids and blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011;24:1121-1126.
171. Tandy S., Chung R.W.S., Wat E., Kamili A., Berge K., Griinari M. and Cohn J.S. Dietary krill oil supplementation reduces hepatic steatosis, glycemia and hypercholesterolemia in high-fat fed mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57:9339-9345.
172. Zhu J.J., Shi J.H., Qian W.B., Cai Z.Z. and Li D. Effects of krill oil on serum lipids of hyperlipidemic rats and human SW480 cells. *Lipids Health*. 2008;7:30.
173. Ferramosca A., Conte L. and Zara V. A krill oil supplemented diet reduces the activities of the mitochondrial tricarboxylate carrier and of the cytosolic lipogenic enzymes in rats. *J Animal Phys and Animal Nutr*. 2011;1-12.
174. Bunea R., El Farrah K. and Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Altern Med Rev*. 2004;9:420-428.
175. Piscitelli F., Carta G., Bisogno T., Murru E., Cordeddu L., Berge K., Tandy S., Cohn J.S., Griinari M., Banni S. and Di Marzo V. Effect of dietary krill oil supplementation on the endocannabinoidome of metabolically relevant tissues from high fat-fed mice. *Nutrition & Metabolism*. 2011;8:1-16.
176. Banni S., Carta G., Murru E., Cordeddu L., Giordano E., Sirigu A.R., Berge K., Vik H., Maki K.C., Di Marzo V. and Griinari M. Krill oil significantly decreases 2-arachidonoylglycerol plasma levels in obese subjects. *NutrMetab (Lond)*. 2011;8:7.

177. Burri L., Berge K., Wibrand K., Berge R.K. and Barger J.L. Differential effects of krill oil and fish oil on the hepatic transcriptome in mice. *Frontiers in Nutrigenomics*. 2011;2:1-8.
178. Ierna M., Kerr A., Scales H., Berge K. and Griinari M. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2010;11:136.
179. Deutsch L. Evaluation on the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:39-48.
180. Kikuchi S., Sakamoto T., Ishikawa C., Yazawa K. and Torii S. Modulation of eosinophil chemotactic activities to leukotriene B4 by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1998;58:243-248.
181. Kitz R., Rose M.A., Schubert R., Beermann C., Kaufmann A., Bohles H.J., Schulze J. and Zielen S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and bronchial inflammation in grass pollen allergy after allergen challenge. *Respiratory medicine*. 2010;104:1793-1798.
182. Schubert R., Kitz R., Beermann C., Rose M.A., Lieb A., Sommerer P.C., Moskovits J., Alberternst H., Bohles H.J., Schulze J. and Zielen S. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in asthma after lowdose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148:321-329.
183. Greene E.R., Huang S., Serhan C.N. and Panigrahy D. Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011;96:27-36.
184. Grimstad T., Bjorndal B., Cacabelos D., Aasprong O.G., Janssen E.A., Omdal R., Svardal A., Hausken T., Bohov P., Portero-Otin M., Pamplona R. and Berge R.K. Dietary supplementation of krill oil attenuates inflammation and oxidative stress in experimental ulcerative colitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:49-58.
185. Les filières pêche et aquaculture : bilan 2017. FranceAgriMer. ÉDITION Mars 2018.
186. KantarWorldpanel. La consommation des produits aquatiques en 2017. FranceAgriMer. ÉDITION septembre 2018.
187. Jean-Charles-Leblanc. Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga-3. ANSES. 2006.
188. T. Traorét coll. To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies. *Food Chem Toxicol*. 2017.

189. Zahir F., Rizwi S.J., Haq S.K., Khan R.H. Low dose mercury toxicity and human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005 Sep;20(2):351-60.
190. Andrew A.S. et al. Toenail mercury Levels are associated with amyotrophic lateral sclerosis risk. *Muscle Nerve.* 2018 Jan 4.
191. Cariccio V.L., Samà A., Bramanti P., Mazzon E. Mercury Involvement in Neuronal Damage and in Neurodegenerative Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2018 May 18.
192. Jean-Marie Bourre . Enrichissement de l'alimentation des animaux avec les acides gras omega -3: impact sur la valeur nutritionnelle de leurs produits pour l'homme. *médecine/sciences, EDP Sciences.* 2005;21(8-9):773-779.
193. Nakari T., Erkomaa K. Effects of phytosterols on zebrafish reproduction in multi-generation test. *Environ. Pollut.* 2003;123:267-273.
194. Van den Ingh T.S.G.A.M., Olli J.J., Krogdahl A. Alcohol-soluble components in soybeans cause morphological changes in the distal intestine of Atlantic salmon. *Fish Diseases.* 1996;19:47-53.
195. Tacchi L., Secombes C.J., Bickerdike R., Adler M.A., Venegas C., Takle H., Martin S.A.M. Transcriptomic and physiological responses to fishmeal substitution with plant proteins in formulated feed in farmed Atlantic salmon. *BMC Genomics.* 2012;13:1-21.
196. Oo A.N., Satoh S., Tsuchida N. Effect of replacements of fishmeal and fish oil on growth and dioxin contents of rainbow trout. *Fisheries Sci.* 2007;73:750-759.
197. Medale F, Lefevre F, Corraze G. Qualité nutritionnelle et diététique des poissons : constituants de la chair et facteurs de variation. *Cah Nutr Diet.* 2003; 1:37-44.
198. Van Vliet T, Katan M. Lower ration of n-3 to n-6 fatty acids in cultured than in wild fish. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:1-2.
199. Evolution des habitudes et mode de consommation. *Anses.* 2017.
200. Ken D. Stark et al. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *July 2016;63:132-152.*
201. Fais battre ton cœur.org [Internet]. Disponible sur : www.faisbattretoncoeur.org/fr/l-arr-t-cardiaque/ [cité 11 janvier 2019].

202. Siscovick DS., Raghunathan TE., King I., Weinmann S., Wicklund KG., Albright J., Bovbjerg V., Arbogast P., Smith H., Kushi LH., et al. Dietary intake and cell membrane levels of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;274:1363-1367.
203. DocteurBonneBouffe.com [Internet]. Disponible sur : <https://docteurbonnebouffe.com/micro-nutrition-definition/> [cité 11 janvier 2019].
204. Ghasemifard S., Turchini GM., Sinclair AJ. Omega-3 long chain fatty acid "bioavailability": a review of evidence and methodological considerations. *Prog Lipid Res*. 2014 Oct;56:92-108.
205. Jackowski SA. et al. Oxidation levels of North American over-the-counter n-3 (omega-3) supplements and the influence of supplement formulation and delivery form on evaluating oxidative safety. *J Nutr Sci*. 2015 Nov 4;4:30.
206. JoAnn E. Manson et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *The New England Journal of Medicine*. November 2018.
207. Deepak L. Bhatt. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. November 2018.
208. Hirsch M.J., Growdon J.H., Wurtman R.J. Relations between dietary choline or lecithin intake, serum choline levels, and various metabolic indices. *Metabolism* 1978.
209. Synercaps.com [Internet]. Disponible sur : <http://synercaps.com/tracabilité/> [cité 11 janvier 2019].
210. Christine B., Juan R., Thierry B., Thierry K. and Nicolas R. Statines et effets indésirables musculaires. *Rev Med Suisse*. 2010;6:510-517.

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LIBERT JULIEN INE : 09.03.01.9945U

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 210 | 03 | 2019 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : Libert

Avis du directeur de thèse

Nom : DURIEZ Prénom : PATRICK

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 29/01/2019
Signature: [Signature]

Avis du président du jury

Nom : 29/01/2019 Prénom :

- Favorable DURIEZ PATRICK
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :
Signature:



Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen
[Signature]
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom: LIBERT
Prénom: Julien

Titre de la thèse :

Oméga-3 : Quelle supplémentation apporte le meilleur bénéfice thérapeutique pour le patient ?

Mots-clés:oméga-3, oméga-6, Krill, supplémentation, acides gras, bénéfice thérapeutique, choline, astaxanthine, phospholipides.

Résumé:

Contexte : Le marché des oméga-3 est un marché dynamique en nette progression et en constante évolution. Dans un contexte de santé publique, les études justifient la mise en place d'une supplémentation en oméga-3. Il est important de faire un état des lieux sur les oméga-3 (sources, pollutions, habitudes alimentaires) ainsi que de justifier l'utilité d'une supplémentation.

Méthode : Il s'agit d'un travail de recherche bibliographique complété d'une étude de marché et de tests réalisés sur des patients.

Résultat : Les études sur le krill sont encore trop peu nombreuses néanmoins il existe des suppléments purs apportant un réel bénéfice thérapeutique pour le patient.

Membres du jury:

Président et Directeur de thèse : DURIEZ Patrick, Pharmacien et Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MORGENROTH Thomas, Maître de conférences en Droit et Economie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : LEBRUN Charles-Edouard, Pharmacien titulaire à la Pharmacie du Croisé-Laroche